

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 305/14, A61K 31/335	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/02065
		(43) Date de publication internationale: 4 février 1993 (04.02.93)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00687
(22) Date de dépôt internationale: 16 juillet 1992 (16.07.92)

(30) Données relatives à la priorité:
91/08937 16 juillet 1991 (16.07.91) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). GUENARD, Daniel [FR/FR]; 19, rue d'Arcueil, F-92120 Montrouge (FR). GUERITTE-VOEGELEIN, Françoise [FR/FR]; 19, avenue de la Frileuse, Gometz-le-Chatel, F-91940 Les Ulis (FR). POTIER, Pierre [FR/FR]; 14, avenue de Breteuil, F-75007 Paris (FR).

(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).

(81) Etats désignés: AU, CA, CS, FI, HU, JP, KR, NO, PL, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE).

Publiée

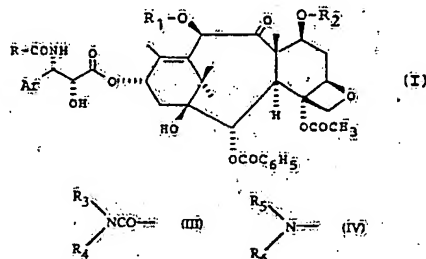
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NEW DERIVATIVES OF TAXOL ANALOGUES, PREPARATION THEREOF AND COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES D'ANALOGUES DU TAXOL, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

(57) Abstract

New derivatives of taxol analogues having general formula (I), preparation thereof and compositions containing them. In the formula (I), Ar is an aryl radical, R is a radical having the general formula (II): R_7O- , wherein R_7 is an optionally substituted alkyl radical, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, phenyl or heterocyclyl, R_1 and R_2 , which may be the same or different, are a hydrogen atom or a radical having general formula (III) wherein R_3 and R_4 , the same or different, represent hydrogen or alkyl (optionally substituted by hydroxy, carboxy, alkoxy-carbonyl or a radical of formula (IV) wherein R_5 and R_6 , the same or different, are hydrogen or alkyl or form together a heterocycle saturated or non saturated with 5 or 6 links) or R_3 and R_4 form a heterocycle saturated or non saturated with 5 or 6 links. The new products of formula (I) have remarkable antitumoral and antileukemic properties.



(57) Abrégé

Nouveaux dérivés d'analogues du taxol de formule générale (I), leur préparation et les compositions qui les contiennent. Dans la formule (I): Ar représente un radical aryle, R représente un radical de formule générale (II): R_7O- dans laquelle R_7 représente un radical alcoyle éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle, R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (III) dans laquelle R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent hydrogène ou alcoyle (éventuellement substitué par hydroxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyl ou un radical de formule (IV) dans laquelle R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent hydrogène ou alcoyle ou forment ensemble un hétérocycle saturé ou non saturé à 5 ou 6 chaînons) ou bien R_3 et R_4 forment un hétérocycle saturé ou non saturé à 5 ou 6 chaînons. Les nouveaux produits de formule (I) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 10177-191-999

SERIAL NUMBER: 10/603,115

REFERENCE: B104

BEST AVAILABLE COPY

89 + 1

127

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

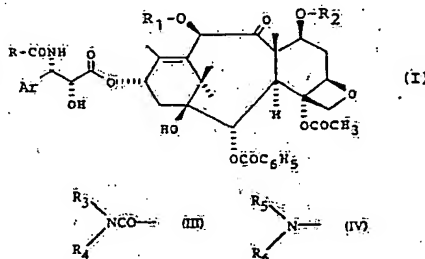
DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 305/14, A61K 31/335		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/02065
			(43) Date de publication internationale: 4 février 1993 (04.02.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00687		(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).	
(22) Date de dépôt international: 16 juillet 1992 (16.07.92)			
(30) Données relatives à la priorité: 91/08937 16 juillet 1991 (16.07.91) FR		(81) États désignés: AU, CA, CS, FI, HU, JP, KR, NO, PL, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE).	
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): RHÔNE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). GUENARD, Daniel [FR/FR]; 19, rue d'Arcueil, F-92120 Montrouge (FR). GUERITTE-VOEGELEIN, Françoise [FR/FR]; 19, avenue de la Frileuse, Gometz-le-Chatel, F-91940 Les Ulis (FR). POTIER, Pierre [FR/FR]; 14, avenue de Breteuil, F-75007 Paris (FR).			

(54) Title: **NEW DERIVATIVES OF TAXOL ANALOGUES, PRÉPARATION THEREOF AND COMPOSITIONS CONTAINING THEM**(54) Titre: **NOUVEAUX DERIVES D'ANALOGUES DU TAXOL, LEUR PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT**

(57) Abstract

New derivatives of taxol analogues having general formula (I), preparation thereof and compositions containing them. In the formula (I), Ar is an aryl radical, R is a radical having the general formula (II): $R_7O\cdot$, wherein R_7 is an optionally substituted alkyl radical, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicyclicalkyl, phenyl or heterocyclyl, R_1 and R_2 , which may be the same or different, are a hydrogen atom or a radical having general formula (III) wherein R_3 and R_4 , the same or different, represent hydrogen or alkyl (optionally substituted by hydroxy, carboxy, alkoxy-carbonyl or a radical of formula (IV) wherein R_5 and R_6 , the same or different, are hydrogen or alkyl or form together a heterocycle saturated or non saturated with 5 or 6 links) or R_3 and R_4 form a heterocycle saturated or non saturated with 5 or 6 links. The new products of formula (I) have remarkable antitumoral and antileukemic properties.



(57) Abrégé

Nouveaux dérivés d'analogues du taxol de formule générale (I), leur préparation et les compositions qui les contiennent. Dans la formule (I): Ar représente un radical aryle, R représente un radical de formule générale (II): $R_7O\cdot$ dans laquelle R_7 représente un radical alcoyle éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle, R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (III) dans laquelle R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent hydrogène ou alcoyle (éventuellement substitué par hydroxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyl ou un radical de formule (IV) dans laquelle R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent hydrogène ou alcoyle ou forment ensemble un hétérocycle saturé ou non saturé à 5 ou 6 chaînons) ou bien R_3 et R_4 forment un hétérocycle saturé ou non saturé à 5 ou 6 chaînons. Les nouveaux produits de formule (I) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

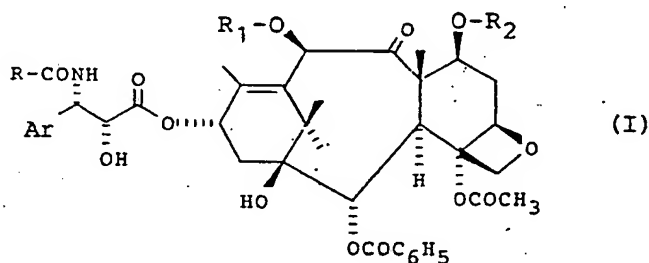
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brsil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Licchtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		
ES	Espagne				

NOUVEAUX DERIVES D'ANALOGUES DU TAXOL
LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'analogues du taxol de
 5 formule générale :



leur préparation et les compositions qui les contiennent.

Dans la formule générale (I),

Ar représente un radical aryle,

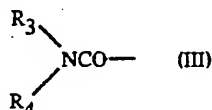
10 R représente

- un radical de formule générale :



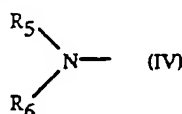
dans laquelle R₇ représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes
 de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8
 15 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle
 contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de
 carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants
 choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à
 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes
 20 de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en-4 par
 un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle
 dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6
 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano,
 carboxy ou alcoyloxy-carbonyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de
 25 carbone,

- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,
 - ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 4 ou 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- 5 étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- 10 R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



- dans laquelle R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée
- 15 éventuellement substitué :

- a) par un radical hydroxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle,
- b) par un radical de formule générale :



- 20 dans laquelle R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ou bien R_5 et R_6 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle saturé ou non saturé à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second
- 25 hétéroatome choisi parmi les atomes d'azote (éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle), d'oxygène ou de soufre, ou bien R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle saturé ou non saturé à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'azote (éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle), d'oxygène ou de soufre,

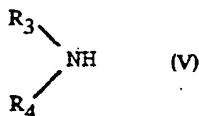
étant entendu que l'un au moins des symboles R_1 ou R_2 représente un radical de formule générale (III).

De préférence Ar représente un radical phényle ou α - ou β -naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxylalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, alcoxycarbonyl, carbamoyl, dialcoylcarbamoyl, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 3 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphthyles.

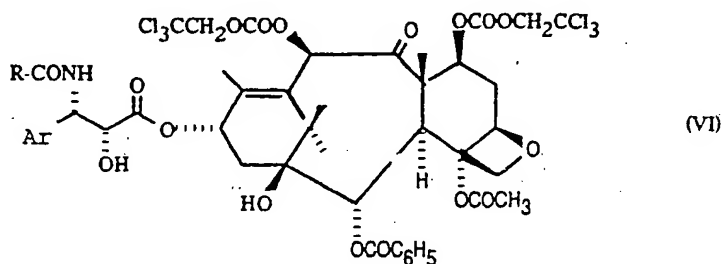
Plus particulièrement, Ar représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino et trifluorométhyle.

Plus particulièrement encore, Ar représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome de chlore ou de fluor, ou par un radical alcoyle (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino) ou alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino).

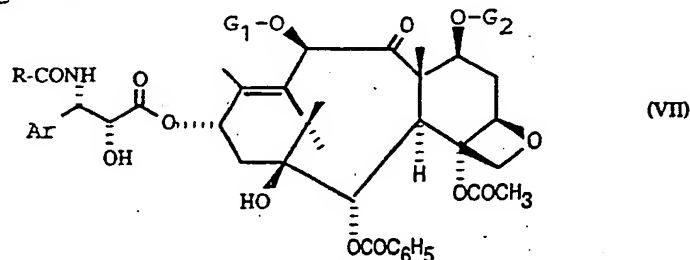
Selon la présente invention, les nouveaux dérivés d'analogues du taxol de formule générale (I) peuvent être obtenus par action d'une amine de formule générale



dans laquelle R_3 et R_4 sont définis comme précédemment sur un dérivé du taxane de formule générale :



dans laquelle R et Ar sont définis comme précédemment, pour obtenir le produit de formule générale :



dans laquelle R et Ar sont définis comme précédemment, G_1 et G_2 représentent chacun un radical de formule générale (III) ou un groupement protecteur ($\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OCO}-$), étant entendu que l'un au moins des radicaux G_1 et G_2 représente un radical de formule générale (III), suivie, si nécessaire, du remplacement du ou des groupements protecteurs ($\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OCO}-$) par un atome d'hydrogène.

Généralement, l'action de l'amine de formule générale (V) sur le dérivé du taxane de formule (VI) est réalisée dans un solvant organique inerte tel qu'un hydrocarbure aliphatique halogéné comme le chlorure de méthylène à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel. Afin d'éviter l'attaque en position -7, il est particulièrement avantageux d'opérer dans le chlorure de méthylène à une température inférieure à 50°C . En opérant à une température supérieure à 50°C , éventuellement en présence d'un excès suffisant d'amine de formule générale (V), il se forme un mélange des produits de formule générale (VII) dans laquelle l'un des radicaux G_1 ou G_2 représente un radical de formule générale (III) ou bien dans laquelle les deux radicaux G_1 et G_2 représentent chacun un radical de formule générale (III).

Le remplacement du groupement protecteur représenté par G_1 ou G_2 est généralement effectué par traitement par le zinc dans l'acide acétique éventuellement en présence de méthanol à une température comprise entre 30 et 80°C .

Les produits de formule générale (I) peuvent être séparés de leurs mélanges par chromatographie préparative sur des supports appropriés.

Le produit de formule générale (I) obtenu par le procédé selon l'invention peut être purifié par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie sur un support approprié.

Le produit de formule générale (I) peut être transformé éventuellement en sel d'addition avec les acides minéraux (acides chlorhydrique, sulfurique, nitrique, phosphorique) ou organiques (acides acétique, oxalique, maléique, fumarique).

Les produits de formule générale (VI) peuvent être obtenus selon les procédés décrits dans les brevets européens EP-0 253 738 et EP-0 253 739.

Les produits de formule générale (I), et en particulier ceux pour lesquels R représente un radical t.butoxy, présentent des propriétés biologiques remarquables.

In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite du cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymérisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll., C.R. Acad. Sci., 293, Série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de formule générale (I) se sont montrés au moins aussi actifs que le taxol.

In vivo, les produits de formule générale (I) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg par voie intrapéritonéale, ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides.

Par ailleurs, les produits de formule générale (I) ont une solubilité dans l'eau meilleure que celle du taxol ou des dérivés du taxane qui font l'objet du brevet européen EP-0 253 738.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

Dans un ballon muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit 365 mg de t.butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 bis-[(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy]-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α en solution dans 10 cm³ de chlorure de méthylène. On ajoute 80 μ l de diméthylamino-3 propylamine. Le mélange réactionnel est chauffé à 40°C sous atmosphère d'argon pendant 4 heures. La solution est lavée par 2 fois 10 cm³ d'eau. Après séchage et évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur couche épaisse de silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-méthanol (8-2 en volumes). On obtient ainsi 250 mg de t.butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 (diméthylamino-3 propyl)aminocarbonyloxy-10 β (trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy]-7 β taxène-11 yle-13 α dont la structure est confirmée par le spectre de résonance magnétique nucléaire

du proton déterminé dans le chloroforme deutéré, les déplacements chimiques étant exprimés en ppm et les constantes de couplage (J) en Hertz :

1,16 (s, 3H) ; 1,25 (s, 3H) ; 1,35 (s, 9H) ; 1,83 (s, 3H) ; 1,93 (s, 3H) ; 2,26 (s, 6H) ; 2,38 (s, 3H) ; 3,25 (m, 2H) ; 3,93 (d, J=7, 1H) ; 4,16 et 4,33 (2d, J=9, 2H) ; 4,62 (s, large, 1H) ; 4,73 et 4,99 (2d, J=12, 2H) ; 4,96 (d, J=9, 1H) ; 5,29 (d, J=9, 1H) ; 5,47 (d, J=9, 1H) ; 5,54 (m, 1H) ; 5,66 (d, J=7, 1H) ; 6,19 (t, J=9, 1H) ; 6,29 (s, 1H) ; 7,37 (5H) ; 7,49, 7,62 et 8,09 (5H).

A une solution de 137 mg du produit obtenu précédemment dans un mélange acide actique-méthanol (1-1 en volumes), on ajoute 130 mg de zinc en poudre. Le mélange réactionnel est agité à 60°C pendant 1 heure. Après filtration et concentration à sec, le résidu est repris par de l'eau puis extrait par de l'acétate d'éthyle. Après décantation et séchage, les phases organiques sont concentrées à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie en couche épaisse de silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-méthanol (8-2 en volumes). On obtient ainsi 73 mg de t-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,7 β oxo-9 (diméthylamino-3 propyl) aminocarbonyloxy-10 β taxène-11 yle-13 α qui présente les caractéristiques suivantes :

- spectre ultra-violet (éthanol) : λ max = 230 nm (ϵ = 12700)

λ max = 275 nm (ϵ = 1040)

- spectre infra-rouge (en solution dans le chlorure de méthylène) : principales bandes d'absorption caractéristiques à 3400, 2960 et 1729 cm^{-1}

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton :

1,18 (s, 3H) ; 1,23 (s, 3H) ; 1,33 (s, 9H) ; 1,66 (s, 3H) ; 1,87 (s, 3H) ; 2,28 (s, 6H) ; 2,38 (s, 3H) ; 3,20 (m, 2H) ; 3,78 (d, J=7, 1H) ; 4,17 et 4,31 (2d, J=8, 2H) ; 4,43 (dd, J=6 et 12, 1H) ; 4,62 (s large, 1H) ; 4,97 (d, J=9, 1H) ; 5,26 (d, J=9, 1H) ; 5,54 (d, J=9, 1H) ; 5,66 (d, J=7, 1H) ; 6,21 (m, 2H) ; 7,39 (5H) ; 7,51, 7,62 et 8,11 (5H)

- spectre de masse (FAB) : 936 (MH^+)

A une solution du produit obtenu précédemment dans 0,5 cm^3 d'éthanol, on ajoute 0,780 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1M. Le mélange réactionnel est concentré à sec puis lyophilisé. On obtient ainsi le chlorhydrate du t-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,7 β oxo-9 (diméthylamino-3 propyl) aminocarbonyloxy-10 β taxène-11 yle-13 α dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -29^\circ$ (c = 0,4 ; éthanol)

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (CDCl_3 - CD_3OD) :

1,16 (s, 3H) ; 1,21 (s, 3H) ; 1,40 (s, 9H) ; 1,66 (s, 3H) ; 1,93 (s, 3H) ; 2,38 (s, 3H) ; 2,83 (s, 6H) ; 3,16 (m, 2H) ; 3,81 (d, J=7, 1H) ; 4,23 et 4,31 (2d, J=8, 2H) ; 4,38 (m, 1H) ; 4,58 (m, 1H) ; 4,99 (d, J=9, 1H) ; 5,16 (s, 1H) ; 5,66 (d, J=7, 1H) ; 6,16 (t, J=9, 1H) ; 6,26 (s, 1H) ; 7,37 (5H) ; 7,52, 7,70 et 8,09 (5H).

5 EXEMPLE 2

A une solution de 4,63 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α dans 100 cm³ d'acétonitrile, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 0,50 cm³ de diméthylamino-3 propylamine. Le milieu réactionnel est chauffé sous agitation pendant 3 heures à une température voisine de 60°C puis refroidi à une température voisine de 20°C et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 5,3 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 150 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 4 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)] en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 1 à 10 sont éliminées, puis on poursuit la chromatographie en éluant avec un mélange : dichlorométhane-méthanol (80-20 en volumes). Les fractions 17 à 30 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2,57 g d'un mélange en proportions molaires : 66/33 des deux dérivés de substitution, [(diméthylamino-3 propyl) carbamoyloxy]-, respectivement en position 10 et 7.

Le mélange précédent est séparé par chromatographie liquide haute performance sur 400 g de support, dont la préparation est décrite ci-après, contenu dans une colonne de 25 cm de longueur et de 6 cm de diamètre avec comme phase mobile le mélange hexane-éthanol (80-20-2,5 en volumes) au débit de 45 cm³/minute. On obtient par ordre d'élution successive :

- 0,46 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 [(diméthylamino-3 propyl) carbamoyloxy]-7 β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche,
- 0,81 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 [(diméthylamino-3 propyl) carbamoyloxy]-10 β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.

Le support peut être préparé de la manière suivante :

Dans un tricol de 6 litres, on met en suspension 600 g de silice aminopropyle (100 Å - 10 µm - NH₂ ; Macherey-Nagel) dans 2 litres de diméthylformamide. On ajoute 95 g d'anhydride de l'acide N-tert-butoxycarbonylamino-11 undécanoïque et on agite le mélange réactionnel pendant 18 heures à une température voisine de 20°C.

- 5 La silice est séparée par filtration et lavée successivement par deux fois 1500 cm³ de dichlorométhane puis deux fois 1500 cm³ de diméthylformamide. La silice ainsi lavée est remise en suspension dans 2 litres de diméthylformamide et on ajoute 95 g d'anhydride de l'acide N-tert-butoxycarbonylamino-11 undécanoïque puis on agite le mélange réactionnel pendant 18 heures à une température voisine de 20°C.

- 10 La silice est séparée par filtration, lavée successivement par deux fois 600 cm³ de dichlorométhane, deux fois 600 cm³ de tétrahydrofurane, deux fois 600 cm³ de méthanol et deux fois 600 cm³ d'oxyde de diéthyle puis séchée sous pression réduite à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 610 g de silice désignée par l'appellation "BOC-C₁₁-C₃-silice" sous forme de poudre blanche dont
- 15 la structure est confirmée par le spectre infra-rouge et dont l'analyse élémentaire (trouvée) est : C % = 8,8 ; H % = 1,7 ; N % = 1,2.

- Dans un tricol de 6 litres, on met en suspension 607 g de silice "BOC-C₁₁-C₃-silice" dans 2 litres de dichlorométhane et 69 cm³ de pyridine. On ajoute goutte à goutte 530 cm³ de diméthylchlorosilane puis on agite le mélange réactionnel
- 20 pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. Le solide obtenu est séparé par filtration et lavé successivement par deux fois 1 litre de dichlorométhane, deux fois 1 litre de méthanol, deux fois 1 litre de tétrahydrofurane, deux fois 1 litre de dichlorométhane et deux fois 1 litre d'oxyde de diéthyle puis séché sous pression réduite à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 712 g de silice désignée par
- 25 l'appellation "BOC-C₁₁-C₃-silice-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃" sous forme de poudre blanche dont la structure est confirmée par le spectre infra-rouge et dont l'analyse élémentaire (trouvée) est : C % = 12,1 ; H % = 2,4 ; N % = 1,0.

- Dans un tricol de 6 litres, on met en suspension 711 g de silice "BOC-C₁₁-C₃-silice-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃" dans 2200 cm³ d'une solution à 6 % en volumes
- 30 d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane. On agite le mélange réactionnel pendant 5 heures à une température voisine de 20°C. La silice est séparée par filtration et lavée successivement par deux fois 1 litre de dichlorométhane, deux fois 1 litre d'un mélange dichlorométhane/diisopropyléthylamine (70/30 en volumes), 1 litre de dichlorométhane, deux fois 1 litre de tétrahydrofurane, deux fois 1 litre de méthanol et deux fois 1 litre d'oxyde de diéthyle puis séchée sous pression réduite à une
- 35

température voisine de 50°C. La silice ainsi lavée et séchée est remise en suspension dans 2 litres d'une solution à 6 % en volumes d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane.

On agite le mélange réactionnel pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. La silice est séparée par filtration et lavée successivement par deux fois 1,5 litre de dichlorométhane, deux fois 1 litre d'un mélange dichlorométhane/diisopropyléthylamine (70/30 en volumes), 1,5 litre de dichlorométhane, deux fois 2 litres de tétrahydrofurane, deux fois 2 litres de méthanol et deux fois 2 litres d'oxyde de diéthyle puis séchée sous pression réduite à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 607 g de silice désignée par l'appellation "C₁₁-C₃-silice-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃" sous forme de poudre blanche dont la structure est confirmée par le spectre infra-rouge et dont l'analyse élémentaire (trouvée) est : C % = 8,8 ; H % = 1,7 ; N % = 1,3.

Dans un tricol de 4 litres, on met en suspension 400 g de silice "C₁₁-C₃-silice-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃" dans 1800 cm³ de diméthylformamide. On ajoute 42 g de dinitro-3,5 benzoyl-D-phénylglycine et 30 g d'éthoxy-2 éthoxycarbonyl-1 dihydro-1,2 quinoléine et on agite le mélange réactionnel pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. La silice est séparée par filtration et lavée successivement par deux fois 1 litre de dichlorométhane, deux fois 1 litre de tétrahydrofurane, deux fois 1 litre de méthanol et deux fois 1 litre d'oxyde de diéthyle. La silice ainsi lavée est remise en suspension dans 2 litres de diméthylformamide et on ajoute 30 g d'éthoxy-2 éthoxycarbonyl-1 dihydro-1,2 quinoléine et 42 g de dinitro-3,5 benzoyl-D-phénylglycine puis on agite le mélange réactionnel pendant 5 heures à une température voisine de 20°C. La silice est séparée par filtration, lavée successivement par deux fois 1 litre de diméthylformamide, deux fois 1 litre de dichlorométhane, deux fois 1 litre de tétrahydrofurane, deux fois 1 litre de méthanol et deux fois 1 litre d'oxyde de diéthyle puis séchée sous pression réduite à une température voisine de 140°C. On obtient ainsi 434 g de silice désignée par l'appellation "DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-silice-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃" sous forme de poudre blanche dont la structure est confirmée par le spectre infra-rouge et dont l'analyse élémentaire (trouvée) est : C % = 12,3 ; H % = 1,8 ; N % = 2,1.

Dans un tricol de 4 litres, on met en suspension 434 g de silice "DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-silice-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃" dans 1,3 litre de dichlorométhane et on ajoute 100 cm³ de diméthylcloctylméthoxysilane puis on agite le mélange réactionnel pendant 54 heures à une température voisine de 20°C. La silice est séparée par

filtration, lavée successivement par deux fois 1 litre de dichlorométhane, deux fois 1 litre de méthanol, deux fois 1 litre de tétrahydrofurane et deux fois 1 litre de dichlorométhane puis séchée sous pression réduite à une température voisine de 140°C. On obtient ainsi 425 g de silice désignée par l'appellation "DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-silice-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃ réoctylée" sous forme de poudre blanche dont la structure est confirmée par le spectre infra-rouge et dont l'analyse élémentaire (trouvée) est : C % = 12,7 ; H % = 1,9 ; N % = 2,0.

Dans un tricol de 4 litres, on met en suspension 425 g de silice "DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-silice-OSi(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃ réoctylée" dans 1,3 litre de dichlorométhane. On ajoute goutte à goutte 545 cm³ de triméthylsilylimidazole et on agite le mélange réactionnel pendant 15 heures à une température voisine de 20°C. Le solide obtenu est séparé par filtration et lavé successivement par deux fois 1 litre de tétrahydrofurane, deux fois 1 litre de méthanol, deux fois 1 litre d'acétone et deux fois 1 litre de dichlorométhane puis séché sous pressions réduite à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 431 g de silice désignée par l'appellation "DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-silice-[O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇-CH₃]" sous forme de poudre blanche dont la structure est confirmée par le spectre infra-rouge et dont l'analyse élémentaire (trouvée) est : C % = 13,7 ; H % = 2,2 ; N % = 2,0.

L'anhydride de l'acide N-tert-butoxycarbonylamino-11 undécanoïque peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 30,1 g d'acide N-tert-butoxycarbonylamino-11 undécanoïque dans 480 cm³ d'acétate d'éthyle, maintenue à une température voisine de 5°C, on ajoute en 10 minutes une solution de 10,63 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 120 cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à une température voisine de 5°C puis pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. Le précipité est séparé par filtration et lavé par 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Le filtrat est concentré sous pression réduite à 30°C. Le solide obtenu est séché sous vide à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 31 g d'anhydride de l'acide N-tert-butoxycarbonylamino-11 undécanoïque fondant à 58°C.

L'acide N-tert-butoxycarbonylamino-11 undécanoïque peut être préparé selon la méthode décrite par J.T. SPARROW, J. Org. Chem., 41,1350 (1976).

Une solution de 104 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoxyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 [(diméthylamino-3 propyl) carbamoyloxy]-10β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonoyloxy-7β taxène-11 yle-13α précédemment obtenu, dans un mélange de 8 cm³ de

méthanol et de 8 cm³ d'acide acétique est chauffée sous agitation et sous atmosphère d'argon jusqu'à une température voisine de 60°C puis additionnée de 1,2 g de zinc en poudre. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 1 heure 30 minutes à 60°C puis refroidi à une température voisine de 20°C et filtré sur verre fritté garni de célite.

- 5 Le verre fritté est lavé par 3 fois 5 cm³ de dichlorométhane et les filtrats sont réunis puis concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C.

Le résidu est additionné de 5 cm³ d'eau et de 5 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextraite par 3 fois 5 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, fil-
10 trées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 19 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,7 β [(diméthylamino-3 propyl) carbamoyloxy]-10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les

- 15 caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de RMN (400 MHz ; CDCl₃)

- δ (ppm) : 1,30 (2s, 3H chacun : -CH₃ 16 et 17) ; 1,38 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,70 (s, 3H : -CH₃ 18 ou 19) ; 1,90 (s, 3H : -CH₃ 18 ou 19) ; 1,90 [m, 2H : -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂] ; 2,2 à 2,90 [m, 15H : -(CH₂)₆ -CH₂- 14, 20 -CH₂N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -COCH₃] ; 3,2 et 3,4 [2m, 2H : -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂] ; 3,8 (d, 1H : -H 3) ; 4,2 et 4,34 (AB, 2H : -CH₂- 20) ; 4,45 (dd, 1H, J = 11 et 7 : -H 7) ; 4,66 (bs, 1H : -H 2') ; 5,0 (bd, 1H, J = 9 : -H 5) ; 5,3 (bs, 1H : -H 3') ; 5,6 [bd, 1H : -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂] ; 5,68 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 6,25 (m, 2H : -H 13 et -H 10) ; 6,4 [bs, 1H : -NHCOOC(CH₃)₃] ; 7,2 à 7,4 (mt, 5H : -C₆H₅ 3') ; 7,5 [t, 2H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,64 [t, 1H : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 8,12 [d, 2H : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].

- Une solution de 59 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 [(diméthylamino-3 propyl) carbamoyloxy]-7 β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbo-
30 nyloxy-10 β taxène-11 yle-13 α précédemment obtenu dans un mélange de 6 cm³ de méthanol et de 6 cm³ d'acide acétique est chauffée sous agitation et sous atmosphère d'argon jusqu'à une température voisine de 60°C puis additionnée de 1,2 g de zinc en poudre. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 1 heure 30 minutes à 60°C puis refroidi à une température voisine de 20°C et filtré sur verre fritté garni de célite.
- 35 Le verre fritté est lavé par 3 fois 5 cm³ de dichlorométhane et les filtrats sont réunis

puis concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est additionné de 5 cm³ d'eau et de 5 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextraite par 3 fois 5 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium,

- 5 filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 9 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1,10β [(diméthylamino 3 propyl) carbamoyloxy]-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 10 - spectre de RMN (400 MHz ; CDCl₃)
 δ (ppm) : 1,30 (2s, 3H chacun : -CH₃ 16 et 17) ; 1,36 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,82 (s, 3H : -CH₃ 18 ou 19) ; 1,95 (s, 3H : -CH₃ 18 ou 19) ; 1,88 [m, 2H : -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂] ; 2,2 à 2,70 [m, 15H : -(CH₂)- 6, -CH₂- 14, -CH₂N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -COCH₃] ; 3,15 et 3,3 [2m, 2H :
 15 -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂] ; 4,0 (d, 1H : -H 3) ; 4,2 et 4,38 (AB, 2H : -CH₂- 20) ; 4,68 (bs, 1H : -H 2') ; 4,96 (bd, 1H, J = 9 Hz : -H 5) ; 5,3 (bs, 1H : -H 3') ; 5,40 (dd, 1H, J = 11 et 7 : -H 7) ; 5,5 [s+ bs, 2H : -H 10 et -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂] ; 5,7 [d + bs, 2H : -H 2 et -NHCOOC(CH₃)₃] ; 6,22 (bt, 1H : -H 13) ; 7,2 à 7,4 (mt, 5H : -C₆H₅ 3') ; 7,53 [t, 2H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,65 [t, 1H :
 20 -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 8,12 [d, 2H : -OCOC₆H₅ -H 2 et -H 6].

EXEMPLE 3

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, mais à partir de 6,95 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-
 25 2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α et de 0,94 g de (méthyl-4 pipérazinyl)-3 propylamine, on obtient après purification par chromatographie liquide haute performance avec comme phase mobile le mélange méthanol-éthanol-hexane-dichlorométhane (10-10-80-2 en volumes) :

- 1,37 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 [(méthyl-4 pipérazinyl)-3 propyl] carbamoyloxy)-10β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche,
 30 2,17 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 [(méthyl-4 pipérazinyl)-3

propyl] carbamoyloxy)-7 β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-10 β taxène-11 yle-3 α sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 {(méthyl-4 pipérazinyl)-3 propyl] carbamoyloxy}-10 β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α est transformé en tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,7 β {(méthyl-4 pipérazinyl)-3 propyl] carbamoyloxy}-10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α par action du zinc dans un mélange de méthanol et d'acide acétique comme décrit à l'exemple 2 pour le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 {(diméthylamino-3 propyl] carbamoyloxy}-10 β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α .

Le produit ainsi obtenu possède les caractéristiques suivantes :

- spectre de RMN (400 MHz ; CDCl₃)

δ (ppm) : 1,18 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,27 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,33 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,7 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,6 à 1,95 [mt, 3H : -CONHCH₂CH₂CH₂N= et -(CH)-H 6] ; 1,88 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 2,2 à 2,7 [mt, 13H : -CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃, -CH₂- 14 et -(CH)-H 6] ; 2,29 (s, 3H : =NCH₃) ; 2,4 (s, 3H : -COCH₃) ; 3,2 à 3,45 (mt, 2H : -CONHCH₂CH₂CH₂N=) ; 3,8 (d, 1H, J = 7 : -H 3) ; 4,18 et 4,31 (2d, 1H chacun, J = 8 : -CH₂- 20) ; 4,44 (dd, 1H, J = 11 et 7 : -H 7) ; 4,63 (mf, 1H : -H 2') ; 4,97 (d large, 1H, J = 10 : -H 5) ; 5,27 (d large, 1H, J = 9,5 : -H 3') ; 5,4 [d, 1H, J = 9,5 : -NHCOOC(CH₃)₃] ; 5,67 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 6,20 (s, 1H : -H 10) ; 6,25 (mt, 1H : -H 13) ; 7,0 (mf, 1H : -NHCH₂CH₂CH₂N=) ; 7,25 à 7,45 (mt, 5H : -C₆H₅ 3') ; 7,51 [t, 2H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,62 [t, 1H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 8,13 [d, 2H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].

A une solution de 5 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,7 β {(méthyl-4 pipérazinyl)-3 propyl] carbamoyloxy}-10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α obtenus précédemment, dans 0,1 cm³ d'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique, on ajoute 0,2 cm³ d'eau distillée et lyophilise la solution obtenue. On obtient ainsi 5 mg de dichlorhydrate de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,7 β {(méthyl-4 pipérazinyl)-3 propyl] carbamoyloxy}-10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de RMN (400 MHz ; D₂O + ε CD₃COOD)

δ (ppm) : 0,88 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 0,93 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,09 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,4 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,4 à 1,9 (mt, 5H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N=, -CH₂- 14 et -(CH)-H 6) ; 1,66 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 2,09 (s, 3H : -COCH₃) ; 2,32 (mt, 1H : -(CH)-H 6) ; 2,81 (s, 3H : -NCH₃) ; 2,9 à 3,2 et 3,4 à 3,55 (2 mt respectivement 4H et 9H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃ et -H 3) ; 4,01 (mt, 3H : -CH₂- 20 et -H 7) ; 4,36 (d, 1H, J = 6,6 Hz : -H 2') ; 4,6 à 4,8 (-H 3' : signal annulé par la présaturation du signal du solvant) ; 4,84 (d large, 1H, J = 9 : -H 5) ; 5,34 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 5,82 (t, 1H, J = 9 : -H 13) ; 6,01 (s, 1H : -H 10) ; 7,03 [t, 1H, J = 8 : -C₆H₅ 3' (-H 4)] ; 7,13 [d, 2H, J = 8 : -C₆H₅ 3' (-H 2 et -H 6)] ; 7,2 [t, 2H, J = 8 : -C₆H₅ 3' (-H 3 et -H 5)] ; 7,38 [t, 2H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,51 [t, 1H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 7,8 [d, 2H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].

Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 [(méthyl-4 pipérazinyl)-3 propyl] carbamoyloxy-7β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-10β taxène-11 yle-13α est transformé en tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1,10β [(méthyl-4 pipérazinyl)-3 propyl] carbamoyloxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α par action du zinc dans un mélange de méthanol et d'acide acétique comme décrit à l'exemple 2 pour le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 [(diméthylamino-3 propyl] carbamoyloxy-10β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β taxène-11 yle-13α.

Le produit ainsi obtenu possède les caractéristiques suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = -14^\circ$ (c = 0,41 ; méthanol)

- spectre de RMN (400 MHz ; CDCl₃)

δ (ppm) : 1,13 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,24 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,37 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,6 à 2,0 [mt, 3H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N= et -(CH)-H 6] ; 1,84 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,92 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 2,3 (d, 2H, J = 8,5 : -CH₂- 14) ; 2,38 (s, 6H : =NCH₃ et -COCH₃) ; 2,3 à 2,8 [mt, 11H : -CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃ et -(CH)-H 6] ; 3,14 et 3,3 (2 mt, 1H chacun : -OCONHCH₂CH₂CH₂N=) ; 4,01 (d, 1H, J = 7 : -H 3) ; 4,21 et 4,33 (2d, 1H chacun, J = 9 : -CH₂- 20) ; 4,63 (s large, 1H : -H 2') ; 4,94 (d large, 1H, J = 10 : -H 5) ; 5,27 (d large, 1H, J = 9,5 : -H 3') ; 5,38 (dd, 1H, J = 13 et 7 : -H 7) ; 5,44 [d, 1H, J = 9,5 : -NHCOOC(CH₃)₃] ; 5,51 (s, 1H : -H 10) ; 5,68 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 6,09 (mf, 1H : -NHCH₂CH₂CH₂N=) ; 6,21 (t large, 1H, J = 8,5 : -H 13) ; 7,25 à 7,45 (mt, 5H : -C₆H₅ 3') ; 7,50 [t, 2H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 3

et -H 5)] ; 7,62 [t, 1H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 8,10 [d, 2H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].

- A une solution de 5 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1,10β
- 5 {[(méthyl-4 pipérazinyl)-3 propyl] carbamoyloxy}-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α précédemment obtenus, dans 0,1 cm³ d'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique on ajoute 0,3 cm³ d'eau distillée et lyophilise la solution obtenue. On obtient ainsi 5 mg de dichlorhydrate de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1,10β
- 10 {[(méthyl-4 pipérazinyl)-3 propyl] carbamoyloxy}-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre de RMN (400 MHz ; D₂O + ε CD₃COOD)
 - δ (ppm) : 0,82 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 0,92 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,1 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,4 à 1,8 (mt, 5H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N=, -CH₂- 14 et -(CH)-H 6) ;
 - 15 1,48 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,6 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 2,1 (s, 3H, -COCH₃) ; 2,28 (mt, 1H : -(CH)-H 6) ; 2,78 (s, 3H : -NCH₃) ; 2,8 à 3,1 et 3,42 (mt et mf, respectivement 4H et 8H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃) ; 3,57 (d, 1H, J = 7 : -H 3) ; 4,01 et 4,1 (2d, 1H chacun, J = 8 : -CH₂- 20 et -H 7) ; 4,3 à 4,4 (-H 2' : signal masqué par la bande du solvant) ; 4,73 (d, 1H, J = 7 : -H 3') ; 4,85 (d large, 1H, J = 9 : -H 5) ;
 - 20 5,02 (mt, 1H : -H 7) ; 5,24 (s, 1H : -H 10) ; 5,32 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 5,82 (t, 1H, J = 9 : -H 13) ; 7,02 [t, 1H, J = 8 : -C₆H₅ 3' (-H 4)] ; 7,12 [d, 2H, J = 8 : -C₆H₅ 3' (-H 2 et -H 6)] ; 7,22 [t, 2H, J = 8 : -C₆H₅ 3' (-H 3 et -H 5)] ; 7,41 [t, 2H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,52 [t, 1H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 7,8 [d, 2H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].

25 EXEMPLE 4

- En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, mais à partir de 6,95 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α et de 0,88 cm³ de morpho-
- 30 lino-3 propylamine, on obtient après purification par chromatographie liquide haute performance avec comme phase mobile le mélange méthanol-(propanol-2)-hexane (20-5-75 en volumes) :
- 1,53 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S)

d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 [(morpholino-3 propyl) carbamoyloxy]-10 β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche,

- 5 -1,35 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 [(morpholino-3 propyl) carbamoyloxy]-7 β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.

- Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 [(morpholino-3 propyl) carbamoyloxy]-10 β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α est transformé en tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,7 β [(morpholino-3 propyl) carbamoyloxy]-10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α par action du zinc dans un mélange de méthanol et d'acide acétique comme décrit à l'exemple 2 pour le tert-butoxycarbonyl-15 amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 [(diméthylamino-3 propyl) carbamoyloxy]-10 β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α .

Le produit ainsi obtenu possède les caractéristiques suivantes :

- spectre de RMN (400 MHz ; CDCl₃)
- 20 δ (ppm) : 1,15 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,28 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,35 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,68 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,65 à 1,9 (mt, 2H : -CONHCH₂CH₂CH₂N=) ; 1,88 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 1,9 (mt, 1H : -(CH)- H 6) ; 2,28 (mt, 2H : -CH₂- 14) ; 2,4 (s, 3H : -COCH₃) ; 2,45 à 2,75 [mt, 7H : -CH₂N(CH₂CH₂)₂O et -(CH)- H 6] ; 3,28 et 3,42 (2 mt, 1H chacun : -CONHCH₂CH₂CH₂N=) ; 3,8 [mt, 5H : -CH₂N(CH₂CH₂)₂O et -H 3] ; 4,18 et 4,31 (2d, 1H chacun, J = 8,5 : -CH₂- 20) ; 4,44 (dd, 1H, J = 11 et 7 : -H 7) ; 4,63 (s large, 1H : -H 2') ; 4,98 (d large, 1H, J = 10 : -H 5) ; 5,27 (d large, 1H, J = 9 : -H 3') ; 5,41 [d, 1H, J = 9 : -NHCOOC(CH₃)₃] ; 5,67 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 6,21 (s, 1H : -H 10) ; 6,25 (mt, 1H : -H 13) ; 6,58 (t large, 1H, J = 5 : -NHCH₂CH₂CH₂N=) ; 7,25 à 7,45 (mt, 5H : -C₆H₅ 3') ; 7,52 [t, 2H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,62 [t, 1H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 8,12 [d, 2H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].
- 30

- Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 [(morpholino-3 propyl) carbamoyloxy]-7 β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-10 β taxène-11 yle-13 α est transformé en tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S)
- 35

d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,10 β [(morpholino-3 propyl) carbamoyloxy]-7 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α par action du zinc dans un mélange de méthanol et d'acide acétique comme décrit à l'exemple 2 pour le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 [(diméthylamino-3 propyl) carbamoyloxy]-10 β oxo-9 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α .

Le produit ainsi obtenu possède les caractéristiques suivantes :

- spectre de RMN (400 MHz ; CDCl₃)

δ (ppm) : 1,11 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,24 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,37 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,6 à 1,9 (mt, 2H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N=) ; 1,81 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,93 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 1,93 (mt, 1H : -(CH)-H 6) ; 2,3 (d, 2H, J = 8 : -CH₂- 14) ; 2,4 (s, 3H : -COCH₃) ; 2,4 à 2,7 [mt, 7H : -CH₂N(CH₂CH₂)₂O et -(CH)-H 6] ; 3,12 et 3,31 (2 mt, 1H chacun : -OCONHCH₂CH₂CH₂N=) ; 3,5 (mf, 1H : -OH 2') ; 3,8 [mf, 4H : -CH₂N(CH₂CH₂O)] ; 4,0 (d, 1H, J = 7 : -H 3) ; 4,2 et 4,33 (2d, 1H chacun, J = 8,5 : -CH₂- 20) ; 4,64 (mf, 1H : -H 2') ; 4,94 (d large, 1H, J = 9,5 : -H 5) ; 5,28 (d large, 1H, J = 9 : -H 3') ; 5,38 (dd, 1H, J = 10 et 7 : -H 7) ; 5,45 [d large, 1H, J = 9 : -NHCOOC(CH₃)₃] ; 5,51 (s, 1H : -H 10) ; 5,68 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 5,8 (t, 1H, J = 5 : -NHCH₂CH₂CH₂N=) ; 6,21 (t, 1H, J = 8 : -H 13) ; 7,25 à 7,45 (mt, 5H : -C₆H₅ 3') ; 7,51 [t, 2H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,62 [t, 1H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 8,12 [d, 2H, J = 8 : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].

EXEMPLE 5

A une solution de 0,29 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α dans 100 cm³ d'acétonitrile, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 0,31 cm³ de diméthylamino-3 propylamine. Le milieu réactionnel est chauffé sous agitation pendant 3 heures à une température voisine de 60°C puis refroidi à une température voisine de 20°C et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,32 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 30 g d'alumine, (0,12-0,15 mm) contenus dans une colonne de 1,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)] en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 7 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,12 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 bis-[(diméthylamino-3 propyl)

carbamoyloxy]-7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = -26^\circ$ (c = 0,75 ; méthanol)

- spectre de RMN (400 MHz ; CDCl₃)

- 5 δ (ppm) : 1,17 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,20 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,36 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,6 à 1,8 [mt, 4H : -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂] ; 1,78 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,83 (mt, 1H : -(CH)-H 6) ; 1,96 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 2,26 [s, 6H : -N(CH₃)₂] ; 2,36 (s, 3H : -COCH₃) ; 2,2 à 2,6 [mt, 6H : -CH₂- 14 et -CH₂N(CH₃)₂] ; 2,66 (mt, 1H : -(CH)-H 6) ; 3,24 [mt, 4H : -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂] ; 3,92 (d, 1H, J = 7 :
10 -H 3) ; 4,16 et 4,3 (2d, 1H chacun, J = 8 : -CH₂- 20) ; 4,62 (s large, 1H : -H 2') ; 4,93 (d, 1H, J = 9 : -H 5) ; 5,27 (mt, 1H : -H 3') ; 5,4 (mt, 1H : -H 7) ; 5,48 et 5,76 [2 mt, 1H chacun : -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂] ; 5,55 [d large, 1H : -NHCOOC(CH₃)₃] ; 5,64 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 6,16 (t large, 1H, J = 9 : -H 13) ; 6,32 (s, 1H : -H 10) ; 7,3 à 7,5 (mt, 5H : -C₆H₅ 3') ; 7,5 [t, 2H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,61 [t,
15 1H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 8,1 [d, 2H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].

A une solution de 10,6 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 bis-[(diméthylamino-3 propyl) carbamoyloxy]-7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α précédemment obtenus, dans 0,2 cm³ d'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique,
20 on ajoute 0,4 cm³ d'eau distillée et lyophilise la solution obtenue. On obtient ainsi 10 mg de dichlorhydrate de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 bis-[(diméthylamino-3 propyl) carbamoyloxy]-7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 25 - spectre de RMN (400 MHz ; D₂O/CH₃COOD 90/10 en volumes)

- δ (ppm) : 0,85 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 0,9 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,10 (bs, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,5 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,6 à 1,8 [m, 10H : -CH₃ 18, -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂- 14, -(CH)-H 6] ; 2,10 (s, 3H : -COCH₃) ; 2,3 (m, 1H : -(CH)-H 6) ; 2,65 [2s, 6H chacun : -N(CH₃)₂] ; 2,8 à 3,1 [vbm, 8H :
30 -CH₂N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂] ; 3,6 (bd, 1H : -H 3) ; 4 et 4,15 (2d, AB, 2H : -CH₂- 20) ; 4,40 (bd, 1H : -H 2') ; 4,70 (vbs, 1H : -H 3') ; 4,90 (bd, 1H : -H 5) ; 5,10 (bdd, 1H : -H 7) ; 5,35 (bd, 1H : -H 2) ; 5,8 (bt, 1H : -H 13) ; 6,05 (s, 1H : -H 10) ; 7,0 à 7,25 (mt, 5H : -C₆H₅ 3') ; 7,4 [t, 2H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,5 [t, 1H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 7,80 [d, 2H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H
35 6)].

EXEMPLE 6

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 5, mais à partir de 1,18 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α et de 1,6 g de (méthyl-4 pipérazinyl)-3 propylamine on obtient 1,1 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 bis-[[méthyl-4 pipérazinyl)-3 propyl] carbamoyloxy]-7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 10 - pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = -22,9^\circ$ (c = 0,51 ; méthanol)
 - spectre de RMN (400 MHz ; CDCl₃)
 δ (ppm) : 1,24 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,28 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,4 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,6 à 1,85 (mt, 4H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N=) ; 1,83 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,87 (ddd, 1H, J = 15, 11 et 2 : -(CH)-H 6) ; 2,01 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 2,3 à 2,7
 15 [mt, 31H : -CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃, -COCH₃ et -CH₂- 14] ; 2,7 (mt, 1H : -(CH)-H 6) ; 3,15 et 3,45 (mt, 4H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N=) ; 4,0 (d, 1H, J = 7 : -H 3) ; 4,21 et 4,32 (2d, 1H chacun, J = 8 : -CH₂- 20) ; 4,66 (d, 1H, J = 2 : -H 2') ; 4,98 (d large, 1H, J = 9 : -H 5) ; 5,28 (mt, 1H : -H 3') ; 5,4 à 5,5 [mt, 2H : -H 7 et -NHCOOC(CH₃)₃] ; 5,7 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 6,0 et 6,4 (2 mf, 1H chacun :
 20 -NHCH₂CH₂CH₂N=) ; 6,21 (t, 1H, J = 9 : -H 13) ; 6,4 (s, 1H : -H 10) ; 7,3 à 7,5 (mt, 5H : -C₆H₅ 3') ; 7,51 [t, 2H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,64 [t, 1H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 8,12 [d, 2H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].

Une solution de 0,35 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 bis-[[méthyl-4 pipérazinyl)-3 propyl] carbamoyloxy]-7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α précédemment obtenus, dans 12 cm³ d'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique est lyophilisée. On obtient ainsi 0,365 g de tétrachlorhydrate de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 bis-[[méthyl-4 pipérazinyl)-3 propyl] carbamoyloxy]-7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 30 - pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = -22^\circ$ (c = 0,41 ; méthanol)
 - spectre de RMN (400 MHz ; D₂O)
 δ (ppm) : 1,1 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,14 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,36 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,72 et 1,92 (2s, 3H chacun : -CH₃ 18 et -CH₃ 19) ; 1,65 à 2,05 (mt, 7H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N=, -CH₂- 14 et -(CH)-H 6) ; 2,38 (s, 3H : -COCH₃) ;
 35

- 2,55 (mt, 1H : -(CH)-H 6) ; 2,92 et 2,94 (2s, 6H : -NCH₃) ; 3,0 à 3,7 (mt, 24H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃) ; 3,79 (d, 1H, J = 7 : -H 3) ; 4,23 et 4,4 (2d, 1H chacun, J = 9 : -CH₂- 20) ; 4,67 (d, 1H, J = 7 : -H 2') ; 4,98 (mf, 1H : -H 3') ; 5,16 (d large, 1H, J = 9 : -H 5) ; 5,33 (dd, 1H, J = 11 et 7 : -H 7) ; 5,58 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 6,07 (t, 1H, J = 9 : -H 13) ; 6,28 (s, 1H : -H 10) ; 7,27 [t, 1H, J = 7,5 : -C₆H₅ 3' (-H 4)] ; 7,38 [d, 2H, J = 7,5 : -C₆H₅ 3' (-H 2 et -H 6)] ; 7,48 [t, 2H, J = 7,5 : -C₆H₅ 3' (-H 3 et -H 5)] ; 7,67 [t, 2H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,78 [t, 1H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 8,18 [d, 2H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].

EXEMPLE 7

- 10 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 5, mais à partir de 0,58 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α et de 0,73 cm³ de morpholino-3 propylamine, on obtient 0,4 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2
15 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 bis-[(morpholino-3 propyl) carbamoyloxy-7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = -24,7^\circ$ (c = 0,52 ; méthanol)
- spectre de RMN (400 MHz ; CDCl₃)
- 20 δ (ppm) : 1,25 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,28 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,41 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,6 à 1,85 (mt, 4H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N=) ; 1,81 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,89 (ddd, 1H, J = 15, 11 et 2 : -(CH)-H 6) ; 2,0 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 2,36 (mt, 2H : -CH₂- 14) ; 2,36 (s, 3H : -COCH₃) ; 2,4 à 2,6 [mt, 12H : -CH₂N(CH₂)₂O] ; 2,7 (mt, 1H : -(CH)-H 6) ; 3,15 à 3,45 (mt, 4H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N=) ; 3,76 [mt, 25 8H : -CH₂N(CH₂)₂O] ; 3,98 (d, 1H, J = 7 : -H 3) ; 4,20 et 4,31 (2d, 1H chacun, J = 8 : -CH₂- 20) ; 4,65 (d, 1H, J = 2 : -H 2') ; 4,98 (d large, 1H, J = 10 : -H 5) ; 5,3 (d large, 1H, J = 9 : -H 3') ; 5,4 [d, 1H, J = 9 : -NHCOOC(CH₃)₃] ; 5,45 (mt, 1H : -H 7) ; 5,7 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 5,6 à 6,2 (mf, 2H : -NHCH₂CH₂CH₂N=) ; 6,22 (t, 1H, J = 9 : -H 13) ; 6,38 (s, 1H : -H 10) ; 7,3 à 7,5 (mt, 5H : -C₆H₅ 3') ; 7,51 [t, 2H, J = 30 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,62 [t, 1H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 8,11 [d, 2H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].

A une solution de 11,5 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 bis-[(morpholino-3 propyl) carbamoyloxy]-7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α précédem-

ment obtenu, dans 0,2 cm³ d'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique, on ajoute 0,4 cm³ d'eau distillée et lyophilise la solution obtenue. On obtient ainsi 12 mg de dichlorhydrate de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 bis-[morpholino-3 propyl] carbamoyloxy]-7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de RMN (400 MHz ; D₂O/CH₃COOD : 90/10 en volumes)

δ (ppm) : 0,85 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 0,9 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,1 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,5 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,6 à 1,8 (m, 10H : -CH₃ 18, 10 -OCONHCH₂CH₂CH₂N=, -CH₂- 14, -(CH)-H 6) ; 2,1 (s, 3H : -COCH₃) ; 2,3 (m, 1H : -(CH)-H 6) ; 2,8 à 3,10 (vbm, 12H : -CH₂N(CH₂CH₂)₂O) ; 3,3 (bm, 4H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N=) ; 3,6 (bm, 4H : -CH₂N(CH₂CH₂)₂O) ; 3,85 (bm, 4H : -CH₂N(CH₂CH₂)₂O) ; 4 et 4,15 (bd, AB, 2H : -CH₂- 20) ; 4,4 (bd, 1H : -H 2') ; 4,75 (bs, 1H : -H 3') ; 4,9 (bd, 1H : -H 5) ; 5,1 (bdd, 1H : -H 7) ; 5,35 (bd, 1H : -H 2) ; 5,8 (bt, 1H : -H 13) ; 6,04 (s, 1H : -H 10) ; 7,0 à 7,25 (m, 5H : -C₆H₅ 3') ; 7,4 [t, 2H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,52 [t, 1H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 7,8 [d, 2H, J = 7,5 : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6)].

Les nouveaux produits de formule générale (Ia) présentent des activités biologiques particulièrement intéressantes.

Les nouveaux produits de formule générale (Ia) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou organes comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer

de l'ovaire. Les produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

5 Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

10 La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (Ia) en une quantité suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers sol-
15 vants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants.

20 Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être
25 constituées d'une solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La
30 stérélisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons (α , β ou δ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la mechlorethamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosouées comme la carmustine, la lomustine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées tel que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procabazine, les supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes comme la prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthinylestradiol, les antioestrogène comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les

doses sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

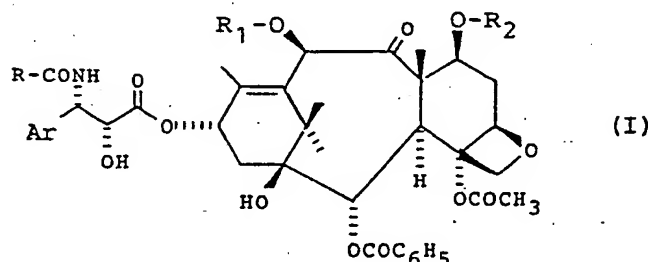
EXEMPLE

On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm³ d'Emulphor EL 620 et 1 cm³ d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm³ de sérum physiologique.

La composition est administrée par introduction dans une perfusion d'un soluté physiologique pendant 1 heure.

REVENDICATIONS

1 - Nouveaux dérivés d'analogues du taxol de formule générale :



dans laquelle :

5 Ar représente un radical aryle,

R représente

- un radical de formule générale :



dans laquelle R_7 représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes

10 de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en-4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, 20 carboxy ou alcoyloxy-carbonyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

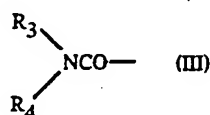
- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,

25 - ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 4 ou 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical

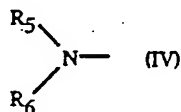
5 de formule générale :



dans laquelle R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée éventuellement substitué :

10 a) par un radical hydroxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle,

b) par un radical de formule générale :



dans laquelle R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène

15 ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ou bien R_5 et R_6 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétéro-

rocycle saturé ou non saturé à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'azote (éventuellement substitué par un radical

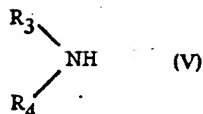
20 alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle), d'oxygène ou de soufre, ou bien R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétéro-

cycle saturé ou non saturé à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'azote (éventuellement substitué par un radical

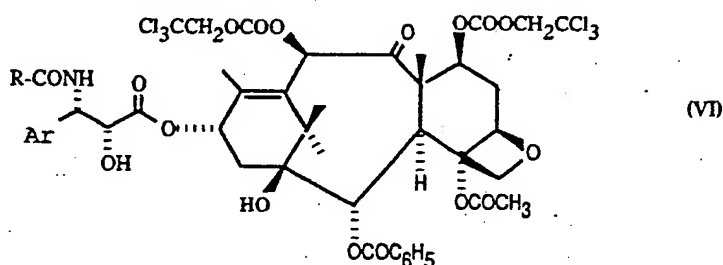
alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle), d'oxygène ou de soufre, étant entendu que l'un au moins des symboles R_1 ou R_2 représente un radical de

25 formule générale (II) ainsi que, lorsqu'ils existent, leurs sels d'addition avec les acides.

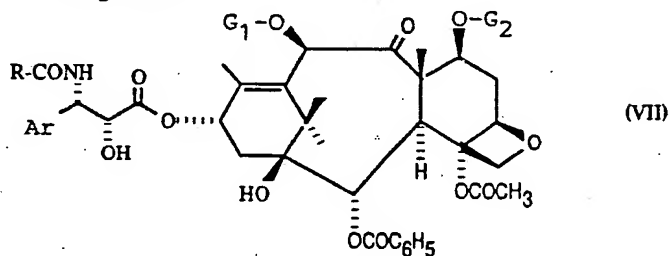
2 - Procédé de préparation des nouveaux dérivés selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait agir une amine de formule générale :



dans laquelle R_3 et R_4 sont définis comme dans la revendication 1 sur un dérivé du taxane de formule générale :



- 5 dans laquelle R et Ar sont définis comme dans la revendication 1, pour obtenir un produit de formule générale :



- dans laquelle R , Ar sont définis comme précédemment, G_1 et G_2 représentent chacun un radical de formule générale (II) ou un groupement protecteur (CCl_3CH_2OCO-), étant entendu que l'un au moins des radicaux G_1 et G_2 représente un radical de formule générale (II), suivie, si nécessaire, du remplacement du ou des groupements protecteurs (CCl_3CH_2OCO-) par un atome d'hydrogène. sépare les produits de formule générale (I) de leur mélange et isole le produit obtenu éventuellement sous forme de sel.
- 10
- 15 3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'on fait réagir l'amine de formule générale (I) sur le dérivé du taxane de formule générale (III) en opérant dans un solvant organique inerte tel qu'un hydrocarbure aliphatique halogéné comme le chlorure de méthylène à une température comprise entre $0^\circ C$ et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

4 - Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que le remplacement du groupement protecteur trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle par un atome d'hydrogène est effectué au moyen de zinc dans l'acide acétique éventuellement en présence de méthanol à une température comprise entre 30 et 80°C.

- 5 5 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient une quantité suffisante d'un produit selon la revendication 1 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables inertes ou pharmacologiquement actifs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/00687

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl. ⁵ C07D305/14; A61K31/335		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int.Cl. ⁵ C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 253 738 (RHONE-POULENC SANTE) 20 January 1988 cited in the application see page 2, claims 1,4; examples 1,2	1,5
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 September 1992 (15.09.92)		Date of mailing of the international search report 25 September 1992 (25.09.92)
Name and mailing address of the ISA/ EUROPEAN PATENT OFFICE		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

FR 9200687
SA 62828

The members are as contained in the European Patent Office EPO file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 15/09/92

EP-A-0253738	20-01-88	FR-A-	2601675	22-01-88
		AU-B-	591309	30-11-89
		AU-A-	7567787	21-01-88
		CA-A-	1278304	27-12-90
		JP-A-	63030479	09-02-88
		US-A-	4814470	21-03-89

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 92/00687

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷ Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB 5 C07D305/14; A61K31/335		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification CIB 5	Symboles de classification C07D	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ⁹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	EP, A, 0 253 738 (RHONE-POULENC SANTE) 20 Janvier 1988 cité dans la demande voir page 2; revendications 1,4; exemples 1,2 ---	1,5
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>⁹ Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 15 SEPTEMBRE 1992	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 25.09.92	
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Signature du fonctionnaire autorisé RUSSELL F. ENGLISH	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9200687
SA 62828

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets. 15/09/92

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0253738	20-01-88	FR-A- 2601675	22-01-88
		AU-B- 591309	30-11-89
		AU-A- 7567787	21-01-88
		CA-A- 1278304	27-12-90
		JP-A- 63030479	09-02-88
		US-A- 4814470	21-03-89

EPO FORM P0472

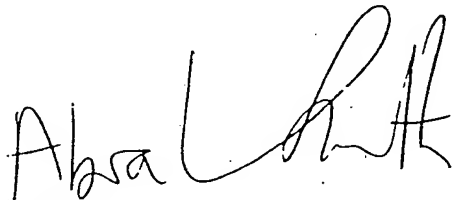
Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

VERIFIED TRANSLATION OF PCT

IN THE MATTER OF an Australian
Application corresponding to
PCT Application PCT/FR92/00687

I, Abraham SMITH, Dip.Ing., Dip.Doc.,
c/o Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire,
England, do solemnly and sincerely declare that I am conversant
with the English and French languages and am a competent
translator thereof, and that to the best of my knowledge and
belief the following is a true and correct translation of the
PCT Application filed under No. PCT/FR92/00687.

Date: 20 December 1993



A. SMITH

For and on behalf of RWS Translations Ltd.

PCT: WORLD ORGANISATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY
International Office
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT
COOPERATION TREATY (PCT)

<p>(51) International patent classification : C07D 305/14, A61K 31/335</p>	<p>A1</p>	<p>(11) International publication number: WO 93/02065 (43) International publication date: 4 February 1993 (04.02.93)</p>
<p>(21) International application number: PCT/FR92/00587 (22) International filing date: 16 July 1991 (16.07.92) (30) Data relating to the priority: 91/08937 16 July 1991 (16.07.91) FR (71) Applicant (for all designated States except US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (US only): Jean-Dominique BOURZAT [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). Alain COMMERÇON [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). Daniel GUENARD [FR/FR]; 19, rue d'Arcueil, F-92120 Montrouge (FR). Françoise GUERITTE-VOEGELEIN [FR/FR]; 19, avenue de la Frileuse, Gometz-le-Chatel, F-91940 Les Ulis (FR). Pierre POTIER [FR/FR]; 14, avenue de Breteuil, F-75007 Paris (FR).</p>		<p>(74) Representative: Jacques PILARD; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Patents Directorate, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR). (81) Designated States: AU, CA, CS, FI, HU, JP, KR, NO, PL, RU, US, European Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE). Published: With the International Search Report.</p>

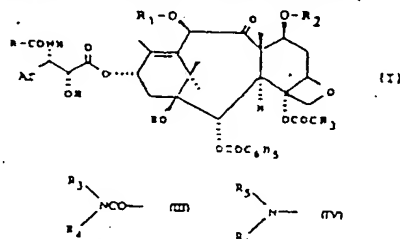
As printed

(54) Title: NEW DERIVATIVES OF TAXOL ANALOGUES, PREPARATION THEREOF AND COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES D'ANALOGUES DU TAXOL, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

(57) Abstract

New derivatives of taxol analogues having general formula (I), preparation thereof and compositions containing them. In the formula (I), Ar is an aryl radical, R is a radical having the general formula (II): $R_2O\cdot$, wherein R_2 is an optionally substituted alkyl radical, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, phenyl or heterocyclyl, R_1 and R_2 , which may be the same or different, are a hydrogen atom or a radical having general formula (III) wherein R_3 and R_4 , the same or different, represent hydrogen or alkyl (optionally substituted by hydroxy, carboxy, alkoxy, carbonyl or a radical of formula (IV) wherein R_5 and R_6 , the same or different, are hydrogen or alkyl or form together a heterocycle saturated or non saturated with 5 or 6 links) or R_3 and R_4 form a heterocycle saturated or non saturated with 5 or 6 links. The new products of formula (I) have remarkable antitumoral and antileukemic properties.



(57) Abrégé

Nouveaux dérivés d'analogues du taxol de formule générale (I), leur préparation et les compositions qui les contiennent. Dans la formule (I): Ar représente un radical aryle, R représente un radical de formule générale (II): $R_2O\cdot$ dans laquelle R_2 représente un radical alcoyle éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle, R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (III) dans laquelle R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent hydrogène ou alcoyle (éventuellement substitué par hydroxy, carboxy, alkoxy, carbonyl ou un radical de formule (IV) dans laquelle R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent hydrogène ou alcoyle ou forment ensemble un hétérocycle saturé ou non saturé à 5 ou 6 chaînons) ou bien R_3 et R_4 forment un hétérocycle saturé ou non saturé à 5 ou 6 chaînons. Les nouveaux produits de formule (I) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

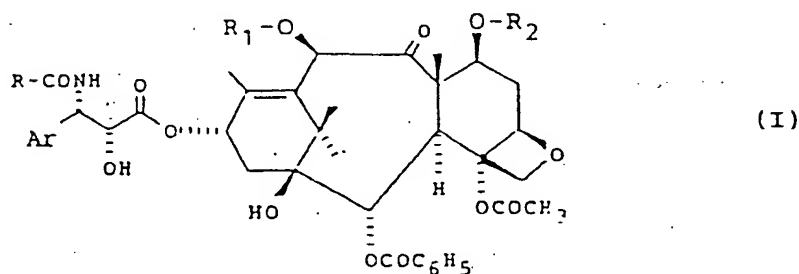
ONLY FOR INFORMATION

Codes used to identify the PCT member States on the flyleaves of the brochures in which international applications made under the PCT are published.

AT	Austria	JP	Japan
AU	Australia	KP	Democratic People's Republic of Korea
BB	Barbados	KR	Republic of Korea
BE	Belgium	LI	Liechtenstein
BF	Burkina Fasso	LK	Sri Lanka
BG	Bulgaria	LU	Luxembourg
BJ	Benin	MC	Monaco
BR	Brazil	MG	Madagascar
CA	Canada	ML	Mali
CF	Central African Republic	MN	Mongolia
CG	Congo	MR	Mauritania
CH	Switzerland	MW	Malawi
CI	Ivory Coast	NL	Netherlands
CM	Cameroon	NO	Norway
CS	Czechoslovakia	PL	Poland
DE	Germany	RO	Rumania
DK	Denmark	RU	Russian Federation
ES	Spain	SD	Sudan
FI	Finland	SE	Sweden
FR	France	SN	Senegal
GA	Gabon	SU	Soviet Union
GB	United Kingdom	TD	Chad
GN	Guinea	TG	Togo
GR	Greece	US	United States of America
HU	Hungary		
IE	Ireland		
IT	Italy		

NEW DERIVATIVES WHICH ARE TAXOL ANALOGUES,THEIR PREPARATION AND COMPOSITIONSCONTAINING THEM

The present invention relates to new
 5 derivatives which are taxol analogues of general
 formula:



to their preparation and to compositions containing
 them.

10 In the general formula (I),

- Ar represents an aryl radical,
- R represents
- a radical of general formula:



15 in which R_1 represents a linear or branched alkyl
 radical containing 1 to 8 carbon atoms, an alkenyl
 radical containing 2 to 8 carbon atoms, an alkynyl
 radical containing 3 to 8 carbon atoms, a cycloalkyl
 radical containing 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkenyl
 20 radical containing 4 to 6 carbon atoms or a bicyclo-
 alkyl radical containing 7 to 10 carbon atoms, these
 radicals being optionally substituted with one or more

substituents chosen from halogen atoms and hydroxyl radicals, alkyloxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino radicals in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, piperidino or morpholino radicals, 1-piperazinyl radicals (optionally substituted at the 4-position with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or with a phenylalkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms), cycloalkyl radicals containing 3 to 6 carbon atoms, cycloalkenyl radicals containing 4 to 6 carbon atoms, phenyl, cyano or carboxyl radicals or alkyloxycarbonyl radicals in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms,

- or a phenyl radical optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms or alkyloxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms,

- or a saturated or unsaturated 4- or 6-membered nitrogenous heterocyclic radical optionally substituted with one or more alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms,

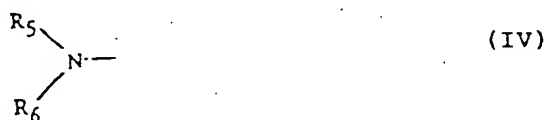
on the understanding that the cycloalkyl, cycloalkenyl or bicycloalkyl radicals can be optionally substituted with one or more alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms,

R_1 and R_2 , which may be identical or different, represent a hydrogen atom or a radical of general formula:



in which R_3 and R_4 , which may be identical or different, represent a hydrogen atom or an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms in a linear or branched chain, optionally substituted:

- a) with a hydroxyl or carboxyl radical or an alkyloxy-carbonyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms and is optionally substituted with a phenyl radical,
- 10 b) with a radical of general formula:



in which R_5 and R_6 , which may be identical or different, represent a hydrogen atom or an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms in a linear or branched chain, or alternatively R_5 and R_6 , together with the nitrogen atom to which they are linked, form a saturated or unsaturated 5- or 6-membered heterocycle optionally containing a second hetero atom chosen from nitrogen atoms (optionally substituted with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or a benzyl radical), oxygen atoms or sulphur atoms, or

alternatively R₁ and R₂, together with the nitrogen atom to which they are linked, form a saturated or unsaturated 5- or 6-membered heterocycle optionally containing a second hetero atom chosen from nitrogen atoms (optionally substituted with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or a benzyl radical), oxygen atoms or sulphur atoms, on the understanding that at least one of the symbols R₁ or R₂ represents a radical of general formula (III).

10 Preferably, Ar represents a phenyl or α - or β -naphthyl radical optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen (fluorine, chlorine, bromine, iodine) atoms and alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, alkoxy, alkylthio, aryloxy, 15 arylthio, hydroxyl, hydroxyalkyl, mercapto, formyl, acyl, acylamino, arylamino, alkoxycarbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, dialkylcarbamoyl, cyano, nitro and trifluoromethyl radicals, on the understanding that the 20 alkyl radicals and alkyl portions of the other radicals contain 1 to 4 carbon atoms, that the alkenyl and alkynyl radicals contain 3 to 8 carbon atoms and that the aryl radicals are phenyl or α - or β -naphthyl radicals.

25 More especially, Ar represents a phenyl radical optionally substituted with one or more identical or different atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy, amino, alkylamino,

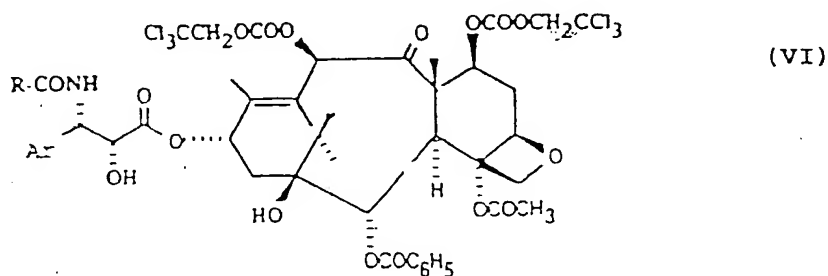
dialkyl-amino, acylamino, alkoxy-carbonylamino and trifluoro-methyl radicals.

Still more especially, Ar represents a phenyl radical optionally substituted with a chlorine or fluorine atom, or with an alkyl (methyl), alkoxy(methoxy), dialkylamino (dimethylamino), acylamino (acetyl-amino) or alkoxy-carbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) radical.

According to the present invention, the new derivatives which are taxol analogues of general formula (I), may be obtained by the action of an amine of general formula

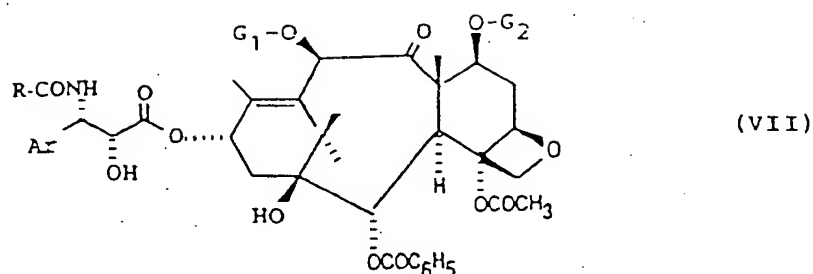


in which R_3 and R_4 are defined as above, on a taxane derivative of general formula:



in which R and Ar are defined as above, to obtain the

product of general formula:



in which R and Ar are defined as above and G_1 and G_2 ,
each represent a radical of general formula (III) or a
5 protective group (CCl_3CH_2OCO-), on the understanding
that at least one of the radicals G_1 and G_2 , represents a
radical of general formula (III), followed, if
necessary, by replacement of the protective group(s)
(CCl_3CH_2OCO-) by a hydrogen atom.

10 In general, the action of the amine of
general formula (V) on the taxane derivative of formula
(VI) is carried out in an inert organic solvent such as
a halogenated aliphatic hydrocarbon, e.g. methylene
chloride, at a temperature between $0^\circ C$ and the boiling
15 point of the reaction mixture. In order to avoid attack
at the 7-position, it is especially advantageous to
work in methylene chloride at a temperature below $50^\circ C$.
By working at a temperature above $50^\circ C$, optionally in
the presence of a sufficient excess of amine of general
20 formula (V), a mixture is formed of the products of

general formula (VII) in which one of the radicals G_1 or G_2 represents a radical of general formula (III), or alternatively in which both radicals G_1 and G_2 each represent a radical of general formula (III).

5 Replacement of the protective group represented by G_1 or G_2 is generally performed by treatment with zinc in acetic acid, optionally in the presence of methanol, at a temperature of between 30 and 80°C.

10 The products of general formula (I) may be separated from their mixtures by preparative chromatography on suitable supports.

 The product of general formula (I) obtained by the process according to the invention may be
15 purified by physical methods such as crystallisation or chromatography on a suitable support.

 The product of general formula (I) may be optionally converted to an addition salt with inorganic acids (hydrochloric, sulphuric, nitric, phosphoric
20 acids) or organic acids (acetic, oxalic, maleic, fumaric acids).

 The products of general formula (VI) may be obtained according to the processes described in European Patents EP-0,253,738 and EP-0,253,739.

25 The products of general formula (I), and especially those for which R represents a t-butoxy radical, possess noteworthy biological properties.

 In vitro, measurement of the biological

activity is performed on tubulin extracted from porcine brain by the method of M.L. Shelanski et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). Study of the depolymerisation of microtubules to tubulin is
5 performed according to the method of G. Chauvière et al., C.R. Acad. Sci., 293, Series II, 501-503 (1981). In this study, the products of general formula (I) were shown to be at least as active as taxol.

In vivo, the products of general formula (I)
10 were shown to be active in mice grafted with B16 melanoma at doses of between 1 and 10 mg/kg administered intraperitoneally, as well as against other liquid or solid tumours.

Moreover, the products of general formula (I)
15 have better solubility in water than taxol or the taxane derivatives which form the subject of European Patent EP-0,253,738.

The examples which follow illustrate the present invention.

20 EXAMPLE 1

365 mg of 4 α -acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-7 β ,10 β -bis[(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy]-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-t-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate, dissolved
25 in 10 cm³ of methylene chloride, are introduced into a round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer and a condenser. 80 μ l of 3-dimethylaminopropylamine are added. The reaction mixture is heated to 40°C under

an argon atmosphere for 4 hours. The solution is washed with twice 10 cm³ of water. After drying and evaporation of the solvent, the residue obtained is purified by preparative-layer chromatography on silica, eluting with a methylene chloride/methanol (8:2 by volume) mixture. 250 mg of 4 α -acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-10 β -[(3-dimethylaminopropyl)amino-carbonyloxy]-7 β -(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-t-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate are thereby obtained, the structure of which product is confirmed by the proton nuclear magnetic resonance spectrum determined in deuterated chloroform, the chemical shifts being expressed in ppm and the coupling constants (J) in hertz:

1.16 (s, 3H); 1.25 (s, 3H); 1.35 (s, 9H); 1.83 (s, 3H); 1.93 (s, 3H); 2.26 (s, 6H); 2.38 (s, 3H); 3.25 (m, 2H); 3.93 (d, J = 7, 1H); 4.16 and 4.33 (2d, J = 9, 2H); 4.62 (s, broad, 1H); 4.73 and 4.99 (2d, J = 12, 2H); 4.96 (d, J = 9, 1H); 5.29 (d, J = 9, 1H); 5.47 (d, J = 9, 1H); 5.54 (m, 1H); 5.66 (d, J = 7, 1H); 6.19 (t, J = 9, 1H); 6.29 (s, 1H); 7.37 (5H); 7.49, 7.62 and 8.09 (5H).

130 mg of powdered zinc are added to a solution of 137 mg of the product obtained above in an acetic acid/methanol (1:1 by volume) mixture. The reaction mixture is stirred at 60°C for 1 hour. After filtration and concentration to dryness, the residue is

taken up with water and then extracted with ethyl acetate. After settling has taken place, followed by separation and drying, the organic phases are concentrated to dryness. The residue obtained is
 5 purified by preparative-layer chromatography on silica, eluting with a methylene chloride/methanol (8:2 by volume) mixture. 73 mg of 4 α -acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β ,7 β -dihydroxy-9-oxo-10 β -(3-dimethylaminopropyl)aminocarbonyloxy-11-taxen-13 α -yl
 10 (2R,3S)-3-t-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate are thereby obtained, which product possesses the following characteristics:

- ultraviolet spectrum (ethanol):

λ max = 230 nm (ϵ = 12,700)

15 λ max = 275 nm (ϵ = 1040)

- infrared spectrum (in solution in methylene chloride): main characteristic absorption bands at 3400, 2960 and 1729 cm^{-1}

- proton nuclear magnetic resonance spectrum:

20 1.18 (s, 3H); 1.23 (s, 3H); 1.33 (s, 9H); 1.66 (s, 3H);
 1.87 (s, 3H); 2.28 (s, 6H); 2.38 (s, 3H); 3.20 (m, 2H);
 3.78 (d, J = 7, 1H); 4.17 and 4.31 (2d, J = 8, 2H);
 4.43 (dd, J = 6 and 12, 1H); 4.62 (s, broad, 1H); 4.97
 (d, J = 9, 1H); 5.26 (d, J = 9, 1H); 5.54 (d, J = 9,
 25 1H); 5.66 (d, J = 7, 1H); 6.21 (m, 2H); 7.39 (5H);
 7.51, 7.62 and 8.11 (5H)

- mass spectrum (FAB): 936 (MH⁺).

0.780 cm^3 of 0.1M hydrochloric acid solution

is added to a solution of the product obtained above in 0.5 cm³ of ethanol. The reaction mixture is concentrated to dryness and then lyophilised. 4 α -Acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β ,7 β -dihydroxy-9-oxo-10 β -(3-dimethylaminopropyl)aminocarbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-*t*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate hydrochloride is thereby obtained, the characteristics of which product are as follows:

- optical rotation $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ$ ($c = 0.4$; ethanol)
- 10 - proton nuclear magnetic resonance spectrum (CDCl₃/CD₃OD):
- 1.16 (s, 3H); 1.21 (s, 3H); 1.40 (s, 9H); 1.66 (s, 3H); 1.93 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 2.83 (s, 6H); 3.16 (m, 2H); 3.81 (d, $J = 7$, 1H); 4.23 and 4.31 (2d, $J = 8$, 2H);
- 15 4.38 (m, 1H); 4.58 (m, 1H); 4.99 (d, $J = 9$, 1H); 5.16 (s, 1H); 5.66 (d, $J = 7$, 1H); 6.16 (t, $J = 9$, 1H); 6.26 (s, 1H); 7.37 (5H); 7.52, 7.70 and 8.09 (5H).

EXAMPLE 2

0.50 cm³ of 3-dimethylaminopropylamine is added to a solution, maintained under an argon atmosphere, of 4.63 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7 β ,10 β -bis[(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy]-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-*t*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate in 100 cm³ of acetonitrile. The reaction medium is heated with stirring for 3 hours to a temperature in the region of 60°C, then cooled to a temperature in the region of 20°C and concentrated to dryness under

reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 5.3 g of a white porous solid are obtained, which product is purified by chromatography on 150 g of silica (0.063-0.2 mm) contained in a column 4 cm in diameter [eluent: 5 dichloromethane/methanol (95:5 by volume)], collecting 100-cm³ fractions. Fractions 1 to 10 are discarded and chromatography is then continued, eluting with a dichloromethane/methanol (80:20 by volume) mixture. Fractions 17 to 30 are pooled and concentrated to 10 dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 2.57 g of a mixture in the molar proportions 66:33 of the two substitution derivatives, with [(3-dimethyl-aminopropyl)carbamoyloxy] at the 10- and 7-positions, 15 respectively, are thereby obtained.

The above mixture is separated by high performance liquid chromatography on 400 g of support, the preparation of which is described below, contained in a column 25 cm in length and 6 cm in diameter with a 20 hexane/ethanol (80:20:2.5 by volume) mixture as mobile phase at a flow rate of 45 cm³/minute. The following are obtained in successive order of elution:

- 0.46 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-7 β -[(3-dimethylaminopropyl)carbamoyloxy]-9-oxo-25 10 β -(2,2,2-tri-chloroethoxy)carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate, in the form of a white porous solid,
- 0.81 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-

hydroxy-10 β -[(3-dimethylaminopropyl)carbamoyloxy]-9-oxo-7 β -(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate, in the form of a white porous solid.

5 The support may be prepared in the following manner:

 In a 6-litre three-necked flask, 600 g of aminopropyl silica (100 Å - 10 μ m - NH₂; Macherey-Nagel) are suspended in 2 litres of dimethylformamide. 95 g of
10 11-(N-tert-butoxycarbonylamino)undecanoic anhydride are added and the reaction mixture is stirred for 18 hours at a temperature in the region of 20°C. The silica is separated by filtration and washed successively with twice 1500 cm³ of dichloromethane and then twice
15 1500 cm³ of dimethyl-formamide. The silica thus washed is resuspended in 2 litres of dimethylformamide, 95 g of 11-(N-tert-butoxycarbonylamino)undecanoic anhydride are added and the reaction mixture is then stirred for 18 hours at a temperature in the region of 20°C.

20 The silica is separated by filtration, washed successively with twice 600 cm³ of dichloromethane, twice 600 cm³ of tetrahydrofuran, twice 600 cm³ of methanol and twice 600 cm³ of diethyl ether and then dried under reduced pressure at a temperature in the
25 region of 20°C. 610 g of silica referred to by the name "BOC-C₁₁-C₃-silica" are thereby obtained in the form of a white powder, the structure of which is confirmed by the infrared spectrum and the elemental analysis

(found) of which is: C % = 8.8; H % = 1.7; N % = 1.2.

In a 6-litre three-necked flask, 607 g of "BOC-C₁₁-C₃-silica" silica are suspended in 2 litres of dichloromethane and 69 cm³ of pyridine. 530 cm³ of dimethyloctylchlorosilane are added dropwise and the reaction mixture is then stirred for 16 hours at a temperature in the region of 20°C. The solid obtained is separated by filtration, washed successively with twice 1 litre of dichloromethane, twice 1 litre of methanol, twice 1 litre of tetrahydrofuran, twice 1 litre of dichloromethane and twice 1 litre of diethyl ether and then dried under reduced pressure at a temperature in the region of 20°C. 712 g of silica referred to by the name "BOC-C₁₁-C₃-silica-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃" are thereby obtained in the form of a white powder, the structure of which is confirmed by the infrared spectrum and the elemental analysis (found) of which is: C % = 12.1; H % = 2.4; N % = 1.0.

In a 6-litre three-necked flask, 711 g of "BOC-C₁₁-C₃-silica-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃" silica are suspended in 2200 cm³ of a solution containing 6 % by volume of trifluoroacetic acid in dichloromethane. The reaction mixture is stirred for 5 hours at a temperature in the region of 20°C. The silica is separated by filtration, washed successively with twice 1 litre of dichloromethane, twice 1 litre of a dichloromethane/diisopropylethylamine (70:30 by volume) mixture, 1 litre of dichloromethane, twice 1 litre of

tetrahydrofuran, twice 1 litre of methanol and twice
 1 litre of diethyl ether and then dried under reduced
 pressure at a temperature in the region of 50°C. The
 silica thus washed and dried is resuspended in 2 litres
 5 of a solution containing 6 % by volume of
 trifluoroacetic acid in dichloromethane.

The reaction mixture is stirred for 16 hours
 at a temperature in the region of 20°C. The silica is
 separated by filtration, washed successively with twice
 10 1.5 litres of dichloromethane, twice 1 litre of a
 dichloromethane/diisopropyl ethylamine (70:30 by
 volume) mixture, 1.5 litres of dichloromethane, twice
 2 litres of tetrahydrofuran, twice 2 litres of methanol
 and twice 2 litres of diethyl ether and then dried
 15 under reduced pressure at a temperature in the region
 of 50°C. 607 g of silica referred to by the name " $C_{11}-$
 C_3 -silica-O-Si(CH₃), (CH₂), CH₃," are thereby obtained in the
 form of a white powder, the structure of which is
 confirmed by the infrared spectrum and the elemental
 20 analysis (found) of which is C % = 8.8; H % = 1.7; N %
 = 1.3.

In a 4-litre three-necked flask, 400 g of
 " $C_{11}-C_3$ -silica-O-Si(CH₃), (CH₂), CH₃," silica are suspended
 in 1800 cm³ of dimethylformamide. 42 g of 3,5-
 25 dinitrobenzoyl-D-phenylglycine and 30 g of 2-ethoxy-1-
 ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline are added and the
 reaction mixture is stirred for 16 hours at a
 temperature in the region of 20°C. The silica is

separated by filtration and washed successively with twice 1 litre of dichloromethane, twice 1 litre of tetrahydrofuran, twice 1 litre of methanol and twice 1 litre of diethyl ether. The silica thus washed is
5 resuspended in 2 litres of dimethylformamide, 30 g of 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline and 42 g of 3,5-dinitrobenzoyl-D-phenylglycine are added and the reaction mixture is then stirred for 5 hours at a temperature in the region of 20°C. The silica is
10 separated by filtration, washed successively with twice 1 litre of dimethylformamide, twice 1 litre of dichloromethane, twice 1 litre of tetrahydrofuran, twice 1 litre of methanol and twice 1 litre of diethyl ether and then dried under reduced pressure at a
15 temperature in the region of 140°C. 434 g of silica referred to by the name "DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-silica-O-Si(CH₃)₂CH₃" are thereby obtained in the form of a white powder, the structure of which is confirmed by the infrared spectrum and the elemental analysis
20 (found) of which is: C % = 12.3; H % = 1.8, N % = 2.1.

In a 4-litre three-necked flask, 434 g of "DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-silica-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₂CH₃" silica are suspended in 1.3 litres of dichloromethane, 100 cm³ of dimethyloctylmethoxysilane are added and the reaction
25 mixture is then stirred for 54 hours at a temperature in the region of 20°C. The silica is separated by filtration, washed successively with twice 1 litre of dichloromethane, twice 1 litre of methanol, twice 1

litre of tetrahydrofuran and twice 1 litre of dichloromethane and then dried under reduced pressure at a temperature in the region of 140°C. 425 g of silica referred to by the name "reoctylated "DNB-D-Phg-
 5 C₁₁-C₃-silica-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₂CH₃" are thereby obtained in the form of a white powder, the structure of which is confirmed by the infrared spectrum and the elemental analysis (found) of which is: C % = 12.7; H % = 1.9, N % = 2.0.

10 In a 4-litre three-necked flask, 425 g of "reoctylated DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-silica-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₂CH₃" silica are suspended in 1.3 litres of dichloromethane. 545 cm³ of trimethylsilylimidazole are added dropwise and the reaction mixture is stirred for 15 hours at a
 15 temperature in the region of 20°C. The solid obtained is separated by filtration, washed successively with twice 1 litre of tetrahydrofuran, twice 1 litre of methanol, twice 1 litre of acetone and twice 1 litre of dichloromethane and then dried under reduced pressure
 20 at a temperature in the region of 20°C. 431 g of silica referred to by the name DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-silica-[O-Si(CH₃)₂(CH₂)₂CH₃]" are thereby obtained in the form of a white powder, the structure of which is confirmed by the infrared spectrum and the elemental analysis
 25 (found) of which is: C % = 13.7; H % = 2.2; N % = 2.0.

11-(N-tert-Butoxycarbonylamino)undecanoic anhydride may be prepared in the following manner: a solution of 10.63 g of N,N-dicyclohexylcarbodiimide

in 120 cm³ of ethyl acetate is added in the course of 10 minutes to a solution, maintained at a temperature in the region of 5°C, of 30.1 g of 11-(N-tert-butoxycarbonylamino)undecanoic acid in 480 cm³ of ethyl acetate. The reaction mixture is stirred for 1 hour at a temperature in the region of 5°C and then for 16 hours at a temperature in the region of 20°C. The precipitate is separated by filtration and washed with 30 cm³ of ethyl acetate. The filtrate is concentrated under reduced pressure at 30°C. The solid obtained is dried under vacuum at a temperature in the region of 30°C. 31 g of 11-(N-tert-butoxycarbonylamino)undecanoic anhydride, melting point 58°C, are thereby obtained.

11-(N-tert-Butoxycarbonylamino)undecanoic acid may be prepared according to the method described by J.T. SPARROW, J. Org. Chem., 41, 1350 (1976).

A solution of 104 mg of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-10 β -[(3-dimethylaminopropyl)carbamoyl-oxy]-9-oxo-7 β -(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate, obtained above, in a mixture of 8 cm³ of methanol and 8 cm³ of acetic acid is heated with stirring and under an argon atmosphere to a temperature in the region of 60°C, and then treated with 1.2 g of powdered zinc. The reaction mixture is then stirred for 1 hour 30 minutes at 60°C, thereafter cooled to a temperature in the region of 20°C and filtered through sintered glass

covered with Celite. The sintered glass is washed with
 3 times 5 cm³ of dichloromethane and the filtrates are
 combined and then concentrated to dryness under reduced
 pressure (2.7 kPa) at a temperature in the region of
 5 40°C.

The residue is treated with 5 cm³ of water and
 5 cm³ of ethyl acetate. The aqueous phase is separated
 after settling has taken place and then re-extracted
 with 3 times 5 cm³ of ethyl acetate. The organic phases
 10 are combined, dried over magnesium sulphate, filtered
 and then concentrated to dryness under reduced pressure
 (2.7 kPa) at 40°C. 19 mg of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-
 5 β ,20-epoxy-1,7 β -dihydroxy-10 β -[(3-
 dimethylaminopropyl)carbamoyloxy]-9-oxo-11-taxen-13 α -yl
 15 (2R,3S)-3-tert-butoxy-carbonylamino-2-hydroxy-3-
 phenylpropionate are obtained in the form of a white
 porous solid, the characteristics of which product are
 as follows:

- NMR spectrum (400 MHz; CDCl₃)
 20 δ (ppm): 1.30 (2s, 3H each; -CH₃, 16 and 17); 1.38
 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1.70 (s, 3H: -CH₃, 18 or 19); 1.90 (s,
 3H: -CH₃, 18 or 19); 1.90 [m, 2H: -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂]; 2.2
 to 2.90 [m, 15H: -(CH₂)₆, -CH₂- 14, -CH₂N(CH₃)₂,
 -N(CH₃)₂, -COCH₃]; 3.2 and 3.4 [2m, 2H:
 25 -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂]; 3.8 (d, 1H: -H₃); 4.2 and 4.34 (AB,
 2H: -CH₂- 20); 4.45 (dd, 1H, J = 11 and 7: -H₇); 4.66
 (bs, 1H: -H₂'); 5.0 (bd, 1H, J = 9: -H₅); 5.3 (bs, 1H;
 -H₃'); 5.6 [bd, 1H: -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂]; 5.68 (d, 1H,

J = 7: -H₂); 6.25 (m, 2H: -H₁₃ and -H₁₀); 6.4 [bs, 1H: -NHCOOC(CH₃)₂]; 7.2 to 7.4 (mt, 5H: -C₆H₅); 7.5 [t, 2H, J = 7.5: -OCOC₂H₅ (-H₃ and -H₅)]; 7.64 [t, 1H: -OCOC₂H₅ (-H₄)]; 8.12 [d, 2H: -OCOC₂H₅ (-H₂ and -H₆)].

5 A solution of 59 mg of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-7 β -[(3-dimethylaminopropyl)carbamoyl-oxy]-9-oxo-10 β -(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate, obtained above, in a mixture of 6 cm³ of methanol and 6 cm³ of acetic acid is heated with stirring and under a nitrogen atmosphere to a temperature in the region of 60°C, and then treated with 1.2 g of powdered zinc. The reaction mixture is then stirred for 1 hour 30 minutes at 60°C, thereafter cooled to a temperature in the region of 20°C and filtered through sintered glass covered with Celite. The sintered glass is washed with 3 times 5 cm³ of dichloromethane and the filtrates are combined and then concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is treated with 5 cm³ of water and 5 cm³ of ethyl acetate. The aqueous phase is separated after settling has taken place and then re-extracted with 3 times 5 cm³ of ethyl acetate. The organic phases are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 9 mg of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,10 β -dihydroxy-7 β -[(3-dimethylamino-

propyl)carbamoyloxy]-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxy-carbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate are obtained in the form of a white porous solid, the characteristics of which product are as follows:

- 5 - NMR spectrum (400 MHz; CDCl₃)
 δ (ppm): 1.30 (2s, 3H each: -CH₃, 16 and 17); 1.36 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1.82 (s, 3H: -CH₃, 18 or 19); 1.95 (s, 3H: -CH₃, 18 or 19); 1.88 [m, 2H: -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂]; 2.2 to 2.70 [m, 15H: -CH₂- 6, -CH₂- 14, -CH₂N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂,
 10 -COCH₃]; 3.15 and 3.3 [2m, 2H: -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂]; 4.0 (d, 1H: -H₃); 4.2 and 4.38 (AB, 2H: -CH₂-20); 4.68 (bs, 1H: -H₂'); 4.96 (bd, 1H, J = 9 Hz: -H₅); 5.3 (bs, 1H: -H₃'); 5.40 (dd, 1H, J = 11 and 7: -H₇); 5.5 [s + bs, 2H: -H₁₀ and -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂]; 5.7 [d + bs, 2H: -H₂
 15 and -NHCOOC(CH₃)₃]; 6.22 (bt, 1H: -H₁₃); 7.2 to 7.4 (mt, 5H: -C₆H₅, 3'); 7.53 [t, 2H, J = 7.5: -OCOC₆H₅ (-H₃ and -H₅)]; 7.65 [t, 1H: -OCOC₆H₅ (-H₄)]; 8.12 [d, 2H: -OCOC₆H₅, -H₂ and -H₆]].

EXAMPLE 3

- 20 Using a procedure similar to that described in Example 2, but starting with 6.95 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7 β ,10 β -bis[(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy]-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-
 25 phenylpropionate and 0.94 g of 3-(4-methylpiperazinyl)propylamine, and after purification by high performance liquid chromatography with a methanol/ethanol/ hexane/dichloromethane (10:10:80:2 by

volume) mixture as mobile phase, the following are obtained:

- 1.37 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-10 β -{[3-(4-methylpiperazinyl)propyl]carbamoyloxy}-9-oxo-7 β -(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionate, in the form of a white porous solid,

- 2.17 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-7 β -{[3-(4-methylpiperazinyl)propyl]carbamoyloxy}-9-oxo-10 β -(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy-11-taxen-3 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionate, in the form of a white porous solid.

4-Acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-10 β -{[3-(4-methylpiperazinyl)propyl]carbamoyloxy}-9-oxo-7 β -(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate is converted to 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β -dihydroxy-10 β -{[3-(4-methylpiperazinyl)propyl]carbamoyloxy}-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate by the action of zinc in a mixture of methanol and acetic acid, as described in Example 2 for 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-10 β -{[3-(dimethylamino)propyl]carbamoyloxy}-9-oxo-7 β -(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxy-

carbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate.

The product thereby obtained possesses the following characteristics:

- NMR spectrum (400 MHz; CDCl₃)

- 5 δ (ppm): 1.18 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.27 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.33 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1.7 (s, 3H: -CH₃, 19); 1.6 to 1.95 [mt, 3H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N= and -(CH)-H₆]; 1.88 (s, 3H: -CH₃, 18); 2.2 to 2.7 [mt, 13H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃, -CH₂- 14 and -(CH)-H₆]; 2.29 (s, 3H: =NCH₃); 2.4 (s, 3H: -COCH₃); 3.2 to 3.45 (mt, 2H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=); 3.8 (d, 1H, J = 7: -H₃); 4.18 and 4.31 (2d, 1H each, J = 8: -CH₂- 20); 4.44 (dd, 1H, J = 11 and 7: -H₇); 4.63 (unresolved peaks, 1H: -H₂'); 4.97 (broad d, 1H, J = 10: -H₅); 5.27 (broad d, 1H, J = 9.5: -H₃'); 5.4 [d, 1H, J = 9.5: -NHCOOC(CH₃)₃]; 5.67 (d, 1H, J = 7: -H₂); 6.20 (s, 1H: -H₁₀); 6.25 (mt, 1H: -H₁₃); 7.0 (unresolved peaks, 1H: -NHCH₂CH₂CH₂N=); 7.25 to 7.45 (mt, 5H: -C₆H₅3'); 7.51 [t, 2H, J = 8: -OCOC₆H₅ (-H₃ and -H₅)]; 7.62 [t, 1H, J = 8: -OCOC₆H₅ (-H₄)]; 8.13 [d, 2H, J = 8: -OCOC₆H₅ (-H₂ and -H₆)].
- 10
15
20

0.2 cm³ of distilled water is added to a solution of 5 mg of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β -dihydroxy-10 β -{[3-(4-methylpiperazinyl)propyl]carbamoxyloxy}-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate, obtained above, in 0.1 cm³ of a 0.1N aqueous hydrochloric acid solution, and the solution obtained is lyophilised. 5 mg of 4-acetoxy-2 α -

25

benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β -dihydroxy-10 β -{[3-(4-methylpiperazinyl)propyl]carbamoyloxy}-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate dihydrochloride are thereby obtained, the characteristics of which product are as follows:

- NMR spectrum (400 MHz; D₂O + ϵ CD₃COOD)
- δ (ppm): 0.88 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 0.93 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.09 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1.4 (s, 3H: -CH₃, 19); 1.4 to 1.9 (mt, 5H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=, -CH₂- 14 and - (CH)-H₆); 1.66 (s, 3H: -CH₃, 18); 2.09 (s, 3H: -COCH₃); 2.32 (mt, 1H: - (CH)-H₄); 2.81 (s, 3H: -NCH₃); 2.9 to 3.2 and 3.4 to 3.55 (2 mt, respectively 4H and 9H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃ and -H₃); 4.01 (mt, 3H: -CH₂- 20 and -H₇); 4.36 (d, 1H, J = 6.6 Hz: -H₂'); 4.6 to 4.8 (-H₃': signal cancelled out by presaturation of the solvent signal); 4.84 (broad d, 1H, J = 9: -H₅); 5.34 (d, 1H, J = 7: -H₂); 5.82 (t, 1H, J = 9: -H₁₃); 6.01 (s, 1H: -H₁₀); 7.03 [t, 1H, J = 8: -C₆H₅ 3' (-H₄)]; 7.13 [d, 2H, J = 8: -C₆H₅ 3' (-H₂ and -H₆)]; 7.2 [t, 2H, J = 8: -C₆H₅ 3' (-H₃ and -H₅)]; 7.38 [t, 2H, J = 8: -OCOC₆H₅ (-H₃ and -H₅)]; 7.51 [t, 1H, J = 8: -OCOC₆H₅ (-H₄)]; 7.8 [d, 2H, J = 8: -OCOC₆H₅ (-H₂ and -H₆)].

4-Acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-7 β -{[3-(4-methylpiperazinyl)propyl]carbamoyloxy}-9-oxo-10 β -(2,2,2-trichloroethoxy)-carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate is converted to 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,10 β -

dihydroxy-7 β -{ [3-(4-methylpiperazinyl)propyl]-
 carbamoyloxy}-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-
 butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate by the
 action of zinc in a mixture of methanol and acetic
 acid, as described in Example 2 for 4-acetoxy-2 α -
 benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-dihydroxy-10 β -[(3-
 dimethylaminopropyl)carbamoyloxy]-9-oxo-7 β -(2,2,2-
 trichloroethoxy)carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-
 tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate.

The product thereby obtained possesses the
 following characteristics:

- optical rotation: $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$ (c = 0.41; methanol)
- NMR spectrum (400 MHz; CDCl₃)

δ (ppm): 1.13 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.24 (s, 3H: -CH₃,
 16 or 17); 1.37 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1.6 to 2.0 (mt, 3H:
 -OCONHCH₂CH₂CH₂CH₂N= and -(CH)-H 6); 1.84 (s, 3H: -CH₃,
 19); 1.92 (s, 3H: -CH₃, 18); 2.3 (d, 2H, J = 8.5: -CH₂-
 14); 2.38 (s, 6H: =NCH₃ and -COCH₃); 2.3 to 2.8 (mt,
 11H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃ and -(CH)-H 6); 3.14 and 3.3 (2
 mt, 1H each: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=); 4.01 (d, 1H, J = 7:
 H3); 4.21 and 4.33 (2d, 1H each, J = 9: -CH₂- 20); 4.63
 (broad s, 1H: -H2'); 4.94 (broad d, 1H, J = 10: -H5);
 5.27 (broad d, 1H, J = 9.5: -H3'); 5.38 (dd, 1H, J = 11
 and 7: -H7); 5.44 (d, 1H, J = 9.5: -NHCOOC(CH₃)₃); 5.51
 (s, 1H: -H 10); 5.68 (d, 1H, J = 7: -H2); 6.09
 (unresolved peaks, 1H: -NHCH₂CH₂CH₂N=); 6.21 (broad t,
 1H, J = 8.5: -H 13); 7.25 to 7.45 (mt, 5H: -C₆H₅, 3');
 7.50 (t, 2H, J = 8: -OCOC₆H₅ (-H 3 and -H5)); 7.62 (t,

1H, J = 8: -OCOC₆H₅(-H₄)); 8.10 [d, 2H, J = 8:
-OCOC₆H₅(-H₂ and -H₆)].

0.3 cm³ of distilled water is added to a
solution of 5 mg of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-
5 epoxy-1,10 β -dihydroxy-7 β -{[3-(4-methylpiperazinyl)-
propyl]carbamoyl-oxy}-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-
tert-butoxy-carbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate
in 0.1 cm³ of a 0.1N aqueous hydrochloric acid solution,
and the solution obtained is lyophilised. 5 mg of 4-
10 acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,10 β -dihydroxy-7 β -
{[3-(4-methylpiperazinyl)propyl]carbamoyloxy}-9-oxo-11-
taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-
hydroxy-3-phenylpropionate dihydrochloride are thereby
obtained, the characteristics of which product are as
15 follows:

- NMR spectrum (400 MHz; D₂O + ϵ CD₃COOD)
 δ (ppm): 0.82 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 0.92 (s, 3H: -CH₃,
16 or 17); 1.1 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1.4 to 1.8 (mt, 5H:
-OCONHCH₂CH₂CH₂N=, -CH₂- 14 and -(CH)-H₆); 1.48 (s, 3H:
20 -CH₃, 19); 1.6 (s, 3H: -CH₃, 18); 2.1 (s, 3H, -COCH₃);
2.28 (mt, 1H: -(CH)-H₆); 2.78 (s, 3H: -NCH₃); 2.8 to 3.1
and 3.42 (mt and unresolved peaks, respectively 4H and
8H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂NCH₃); 3.57 (d, 1H, J = 7:
-H₃); 4.01 and 4.1 (2d 1H each, J = 8: -CH₂- 20 and
25 -H 7); 4.3 to 4.4 (-H 2': signal masked by the solvent
band); 4.73 (d, 1H, J = 7: -H 3'); 4.85 (broad d, 1H,
J = 9: -H₅); 5.02 (mt, 1H: -H₇); 5.24 (s, 1H: -H₁₀);
5.32 (d, 1H, J = 7: -H₂); 5.82 (t, H, J = 9: -H₁₃);

7.02 [t, 1H, J = 8: -C₆H₅, 3' (-H₄)]; 7.12 [d, 2H, J = 8: -C₆H₅, 3' (-H₂ and -H₆)]; 7.22 [t, 2H, J = 8: -C₆H₅, 3' (-H₃ and -H₅)]; 7.41 [t, 2H, J = 8: -OCOC₆H₅ (-H₃ and -H₅)]; 7.52 [t, 1H, J = 8 -OCOC₆H₅ (-H₄)]; 7.8 [d, 2H, J = 8: -OCOC₆H₅ (-H₂ and -H₆)].

EXAMPLE 4

Using a procedure similar to that described in Example 2, but starting with 6.95 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-hydroxy-1 oxo-7 β ,10 β -bis[(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy]-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate and 0.88 cm³ of 3-morpholinopropylamine, and after purification by high performance liquid chromatography with a methanol/2-propanol/hexane (20:5:75 by volume) mixture as mobile phase, the following are obtained:

- 1.53 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-10 β -[(3-morpholinopropyl)carbamoyloxy]-9-oxo-7 β -(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate, in the form of a white porous solid,

- 1.35 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-7 β -[(3-morpholinopropyl)carbamoyloxy]-9-oxo-10 β -(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate, in the form a white porous solid.

4-Acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-10 β -[(3-morpholinopropyl)carbamoyloxy]-9-oxo-7 β -(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl

(2R, 3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate is converted to 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β -dihydroxy-10 β -[(3-morpholinopropyl) carbamoyloxy]-9-oxo-11-taxen-13 α -yl

5 (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-phenylprcpionate by the action of zinc in a mixture of methanol and acetic acid, as described in Example 1 for 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-10 β -[(3-dimethylaminopropyl) carbamoyloxy]-9-oxo-7 β -(2,2,2-trichloroethoxy) carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-

10 tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate.

The product thereby obtained possesses the following characteristics:

- NMR spectrum (400 MHz; CDCl₃)

15 δ (ppm): 1.15 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.28 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.35 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1.68 (s, 3H: -CH₃, 19); 1.65 to 1.9 (mt, 2H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=); 1.88 (s, 3H: -CH₃, 18); 1.9 (mt, 1H: -(CH)-H₆); 2.28 (mt, 2H: -CH₂-14); 2.4 (s, 3H: -COCH₃); 2.45 to 2.75 (mt, 7H:

20 -CH₂N(CH₂CH₂)₂O and -(CH)-H₆); 3.28 and 3.42 (2 mt, 1H each: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=); 3.8 (mt, 5H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂O and -H₃); 4.18 and 4.31 (2d, 1H each, J = 8.5: -CH₂-20); 4.44 (dd, 1H, J = 11 and 7: -H₇); 4.63 (broad s, 1H: -H₂'); 4.98 (broad d, 1H, J = 10: -H₅); 5.27 (broad d,

25 1H, J = 9: -H₃'); 5.41 [d, 1H, J = 9: -NHCOOC(CH₃)₃]; 5.67 (d, 1H, J = 7: -H₂); 6.21 (s, 1H: -H₁₀); 6.25 (mt, 1H: -H₁₃); 6.58 (broad t, 1H, J = 5: -NHCH₂CH₂CH₂N=); 7.25 to 7.45 (mt, 5H: -C₆H₅, 3'); 7.52

[t, 2H, J = 8: -OCOC₆H₅ (-H 3 and -H 5); 7.62 [t, 1H, J = 8: -OCOC₆H₅ (-H4)]; 8.12 [d, 2H, J = 8: -OCOC₆H₅ (-H2 and -H6)].

4-Acetoxy-2-benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-
 5 7 β -[(3-morpholinopropyl)carbamoyloxy]-9-oxo-10 β -(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R, 3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate is converted to 4-acetoxy-2-benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,10 β -dihydroxy-7 β -[(3-morpholinopropyl)carbamoyloxy]-9-
 10 oxo-11-taxen-13 α -yl (2R, 3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate by the action of zinc in a mixture of methanol and acetic acid, as described in Example 2 for 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-10 β -[(3-
 15 dimethylaminopropyl)carbamoyloxy]-9-oxo-7 β -(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate.

The product thereby obtained possesses the following characteristics:

20 - NMR spectrum (400 MHz; CDCl₃)
 δ (ppm): 1.11 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.24 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.37 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1.6 to 1.9 (mt, 2H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=); 1.81 (s, 3H: -CH₃, 19); 1.93 (s, 3H: -CH₃, 18); 1.93 (mt, 1H: -(CH)-H6); 2.3 (d, 2H, J = 8: -CH₂- 14); 2.4 (s, 3H: -COCH₃); 2.4 to 2.7 [mt, 7H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂O and -(CH)-H6]; 3.12 and 3.31 (2 mt, 1H each: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=); 3.5 (unresolved peaks, 1H: -OH2'); 3.8 [unresolved peaks, 4H: -CH₂N(CH₂CH₂O)]; 4.0

(d, 1H, J = 7: -H₃); 4.2 and 4.33 (2 d, 1H each, J = 8.5: -CH₂-20); 4.64 (unresolved peaks, 1H: -H₂'); 4.94 (broad d, 1H, J = 9.5: -H₅); 5.28 (broad d, 1H, J = 9: -H₃'); 5.38 (dd, 1H, J = 10 and 7: -H₇); 5.45 [broad d, 5 1H, J = 9: -NHCOOC(CH₃)₂]; 5.51 (s, 1H; -H₁₀); 5.68 (d, 1H, J = 7: -H₂); 5.8 (t, 1H, J = 5: -NHCH₂CH₂CH₂N=); 6.21 (t, 1H, J = 8: -H₁₃); 7.25 to 7.45 (mt, 5H: -C₆H₅, 3'); 7.51 [t, 2H, J = 8: -OCOC₆H₅ (-H₃ and -H₅)]; 7.62 [t, 1H, J = 8: -OCOC₆H₅ (-H₄)]; 8.12 [d, 2H, J = 8: 10 -OCOC₆H₅ (-H₂ and -H₆)].

EXAMPLE 5

0.31 cm³ of 3-dimethylaminopropylamine is added to a solution, maintained under an argon atmosphere, of 0.29 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20- 15 epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7 β ,10 β -bis[(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy]-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate in 100 cm³ of acetonitrile. The reaction medium is heated with stirring for 3 hours to a temperature in 20 the region of 60°C, then cooled to a temperature in the region of 20°C and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 0.32 g of a white porous solid is obtained, which product is purified by chromatography on 30 g of alumina (0.12-0.15 mm) 25 contained in a column 1.5 cm in diameter [eluent: dichloromethane/methanol (95:5 by volume)], collecting 10-cm³ fractions. Fractions 7 to 15 are pooled and concentrated to dryness under reduced pressure

(2.7 kPa) at a temperature in the region of 40°C.
 0.12 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -bis[(3-dimethylaminopropyl)-carbamoyloxy]-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionate is
 5 thereby obtained in the form of a white porous solid, the characteristics of which product are as follows:
 - optical rotation: $[\alpha]_D^{20} = -26.1^\circ$ (c = 0.75; methanol)
 - NMR spectrum (400 MHz; CDCl₃)
 10 δ (ppm): 1.17 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.20 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.36 (s, 9H: C(CH₃)₃); 1.6 to 1.8 [mt, 4H: -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂]; 1.78 (s, 3H: -CH₃, 19); 1.83 (mt, 11H: -(CH)-H₆); 1.96 (s, 3H: -CH₃, 18); 2.26 [s, 6H: -N(CH₃)₂]; 2.36 (s, 3H: -COCH₃); 2.2 to 2.6 [mt, 6H: -CH₂,
 15 14 and -CH₂N(CH₃)₂]; 2.66 (mt, 1H: -(CH)-H₆); 3.24 [mt, 4H: -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂]; 3.92 (d, 1H, J = 7; -H₃); 4.16 and 4.3 (2d, H each, J = 8: -CH₂-20); 4.62 (broad s, 1H: -H₂'); 4.93 (d, 1H, J = 9: -H₅); 5.27 (mt, 1H: -H₃'); 5.4 (mt, 1H: -H₇); 5.48 and 5.76 [2 r, 1H each: -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂]; 5.55 [broad d, 1H: -NHCOOC(CH₃)₃];
 20 5.64 (d, 1H, J = 7: -H₂); 6.16 (broad t, 1H, J = 9: -H₁₃); 6.32 (s, 1H: -H₁₀); 7.3 to 7.5 (mt, 5H: -C₆H₅, 3'); 7.5 [t, 2H, J = 7.5: -OCOC₆H₅ (-H₃ and -H₅)]; 7.61 [t, 1H, J = 7.5: -OCOC₆H₅ (-H₄)]; 8.1 [d, 2H, J = 7.5: -OCOC₆H₅ (-H₂ and -H₆)].
 25

0.4 cm³ of distilled water is added to a solution of 10.6 mg of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -bis[(3-dimethylaminopropyl)-

carbamoyloxy]-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate in 0.2 cm³ of a 0.1N aqueous hydrochloric acid solution, and the solution obtained is lyophilised. 10 mg of

5 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -bis[(3-dimethylaminopropyl)carbamoyloxy]-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate dihydrochloride are thereby obtained, the characteristics of which product are as

10 follows:

- NMR spectrum (400 MHz; D₂O/CH₃COOD, 90:10 by volume)

δ (ppm: 0.85 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 0.9 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.10 (bs, 9H: -C(CH₃)₃); 1.5 (s, 3H: -CH₃, 19); 1.6 to 1.8 [m, 10H: -CH₂, 18, -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₃, -CH₂, 14, -(CH)-H₆]; 2.10 (s, 3H: -COCH₃); 2.3 (m, 1H: -(CH)-H₆); 2.65 [2s, 6H each: -N(CH₃)₃]; 2.8 to 3.1 [vbm, 8H: -CH₂N(CH₃)₃, -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₃]; 3.6 (bd, 1H: -H₃); 4 and 4.15 (2d, AB, 2H: -CH₂-20); 4.40 (bd, 1H: -H₂'); 4.70 (vbs, 1H: -H₃'); 4.90 (bd, 1H: -H₅); 5.10 (bdd, 20 1H: -H₇); 5.35 (bd, 1H: -H₂); 5.8 (bt, 1H: -H₁₃); 6.05 (s, 1H: -H₁₀); 7.0 to 7.25 (mt, 5H: -C₆H₅3'); 7.4 [t, 2H, J = 7.5: -OCOC₆H₅(-H₃ and -H₅)]]; 7.5 [t, 1H, J = 7.5: -OCOC₆H₅(-H₄)]]; 7.80 [d, 2H, J = 7.5: -OCOC₆H₅(-H₂ and -H₆)].

25 EXAMPLE 6

Using a procedure similar to that described in Example 5, but starting with 1.18 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7 β ,10 β -

- bis[(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy]-11-taxen-13 α -yl
(2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenyl-
propionate and 1.6 g of 3-(4-methylpiperazinyl)-
propylamine, 1.1 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-
5 epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -bis{[3-(4-methylpiperazinyl)-
propyl]carbamoyloxy}-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-
tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate
is obtained in the form of a white porous solid, the
characteristics of which are as follows:
- 10 - optical rotation: $[\alpha]_D^{20} = -22.9^\circ$ (c = 0.51; methanol)
- NMR spectrum (400 MHz; CDCl₃)
 δ (ppm): 1.24 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.28 (s, 3H: -CH₃,
16 or 17); 1.4 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1.6 to 1.85 (mt, 4H:
-OCONHCH₂CH₂CH₂N=); 1.83 (s, 3H: -CH₃, 19); 1.87 (ddd, 1H,
15 J = 15, 11 and 2: -(CH)-H₆); 2.01 (s, 3H: -CH₃, 18); 2.3
to 2.7 [mt, 31H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃, -COCH₃, and -CH₂- 14];
2.7 (mt, 1H: -(CH)-H₆); 3.15 and 3.45 (mt, 4H:
-OCONHCH₂CH₂CH₂N=); 4.0 (d, 1H, J = 7: -H₃); 4.21 and
4.32 (2d, 1H each, J = 8: -CH₂- 20); 4.66 (d, 1H, J = 2:
20 -H_{2'}); 4.98 (broad d, 1H, J = 9: -H₅); 5.28 (mt, 1H:
-H_{3'}); 5.4 to 5.5 [mt, 2H: -H₇ and -NHCOOC(CH₃)₃]; 5.7
(d, 1H, J = 7: -H₂); 6.0 and 6.4 (2 unresolved
peaks, 1H each; -NHCH₂CH₂CH₂N=); 6.21 (t, 1H, J = 9:
-H₁₃); 6.4 (s, 1H: -H₁₀); 7.3 to 7.5 (mt, 5H: -C₆H₅,
25 3'); 7.51 [t, 2H, J = 7.5: -OCOC₆H₅ (-H₃ and -H₅)]; 7.64
[t, 1H, J = 7.5: -OCOC₆H₅ (-H₄)]; 8.12 [d, 2H, J = 7.5:
-OCOC₆H₅ (-H₂ and -H₆)].

A solution of 0.35 g of 4-acetoxy-2 α -

benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -bis{[3-(4-methylpiperazinyl)propyl]carbamoyloxy}-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate, obtained above, in 12 cm³ of a 0.1N aqueous hydrochloric acid solution is lyophilised.

0.365 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -bis{[3-(4-methylpiperazinyl)propyl]carbamoyloxy}-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate tetrahydrochloride is thereby obtained, the characteristics of which product are as follows:

- optical rotation: $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ ($c = 0.41$; methanol)
- NMR spectrum (400 MHz; D₂O)

δ (ppm): 1.1 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.14 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.36 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1.72 and 1.92 (2s, 3H each: -CH₃, 18 and -CH₃, 19); 1.65 to 2.05 (mt, 7H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=), -CH₂- 14 and -(CH)-H 6); 2.38 (s, 3H: -COCH₃); 2.55 (mt, 1H: -(CH)-H 6); 2.92 and 2.94 (2s, 6H: -NCH₃); 3.0 to 3.7 (mt, 24H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃); 3.79 (d, 1H, J = 7: -H 3); 4.23 and 4.4 (2d, 1H each, J = 9: -CH₂- 20); 4.67 (d, 1H, J = 7: -H 2'); 4.98 (unresolved peaks, 1H: -H 3'); 5.16 (broad d, 1H, J = 9: -H 5); 5.33 (dd, 1H, J = 11 and 7: -H 7); 5.58 (d, 1H, J = 7: -H 2); 6.07 (t, 1H, J = 9: -H 13); 6.28 (s, 1H: -H 10); 7.27 (t, 1H, J = 7.5: -C₆H₅, 3' (-H 4)); 7.38 (d, 2H, J = 7.5: -C₆H₅, 3' (-H 2 and -H 6)); 7.48 (t, 2H, J = 7.5: -C₆H₅, 3' (-H 3 and -H 5)); 7.67 (t, 2H, J = 7.5: -OCOC₆H₅, (-H 3 and -H 5));

7.78 [t, 1H, J = 7.5; -OCOC₂H₅ (-H 4)]; 8.18 [d, 2H, J = 7.5; -OCOC₂H₅ (-H 2 and -H 6)].

EXAMPLE 7

Using a procedure similar to that described in Example 5, but starting with 0.58 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7 β ,10 β -bis[2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy]-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate and 0.73 cm³ of 3-morpholino-
propylamine, 0.4 g of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -bis[(3-morpholinopropyl)-carbonyloxy]-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate is obtained in the form of a white porous solid, the characteristics of which product are as follows:

- optical rotation: $[\alpha]_D^{20} = -24.7^\circ$ (c = 0.52; methanol)
- NMR spectrum (400 MHz; CDCl₃)

δ (ppm): 1.25 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.28 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.41 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1.6 to 1.85 (mt, 4H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=); 1.81 (s, 3H: -CH₃, 19); 1.89 (ddd, 1H, J = 15, 11 and 2: -(CH)-H 6); 2.0 (s, 3H: -CH₃, 18); 2.36 (mt, 2H: -CH₂, 14); 2.36 (s, 3H: -COCH₃); 2.4 to 2.6 [mt, 12H: -CH₂N(CH₂)₂O]; 2.7 (mt, 1H: -(CH)-H 6); 3.15 to 3.45 (mt, 4H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=); 3.76 (mt, 8H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂O); 3.98 (d, 1H, J = 7: -H 3); 4.20 and 4.31 [2d, 1H each, J = 8: -CH₂, 20]; 4.65 (d, 1H, J = 2: -H 2'); 4.98 (broad d, 1H, J = 10: -H 5); 5.3 (broad d, 1H, J = 9: -H 3'); 5.4 [d, 1H, J = 9: -NHCOOC(CH₃)₃];

5.45 (mt, 1H: -H 7); 5.7 (d, 1H, J = 7: -H 2); 5.6 to 6.2 (unresolved peaks, 2H: -NHCH₂CH₂CH₂N=); 6.22 (t, 1H, J = 9: -H 13); 6.38 (s, 1H: -H 10); 7.3 to 7.5 (mt, 5H: -C₆H₅, 3'); 7.51 (t, 2H, J = 7.5; -OCOC₆H₅(-H 3 and -H 5)]; 7.62 (t, 1H, J = 7.5: -OCOC₆H₅(-H 4)]; 8.11 (d, 2H, J = 7.5: -OCOC₆H₅(-H 2 and -H 6)).

0.4 cm³ of distilled water is added to a solution of 11.5 mg of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -bis[(3-morpholinopropyl)-carbamoyloxy]-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate, obtained above, in 0.2 cm³ of a 0.1N aqueous hydrochloric acid solution, and the solution obtained is lyophilised. 12 mg of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -bis[(3-morpholinopropyl)-carbamoyloxy]-9-oxo-11-taxen-13 α -yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate dihydrochloride are thereby obtained, the characteristics of which product are as follows:

- NMR spectrum (400 MHz; D₂O/CH₃COOD, 90:10 by volume)

δ (ppm): 0.85 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 0.9 (s, 3H: -CH₃, 16 or 17); 1.1 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1.5 (s, 3H: -CH₃, 19); 1.6 to 1.8 (m, 10H: -CH₂, 18, -OCONHCH₂CH₂CH₂N=, -CH₂, 14, -(CH)-H 6); 2.1 (s, 3H: -COCH₃); 2.3 (m, 1H: -(CH)-H 6); 2.8 to 3.10 (vbm, 12H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂O); 3.3 (bm, 4H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=); 3.6 (bm, 4H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂O); 3.85 (bm, 4H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂O); 4 and 4.15 (bd, AB, 2H: -CH₂-2C); 4.4 (bd, 1H: -H 2'); 4.75 (bs, 1H: -H 3'); 4.9

(bd: 1H: -H 5); 5.1 (bdd, 1H: -H 7); 5.35 (bd, 1H: -H 2); 5.8 (bt, 1H: -H 13); 6.04 (s, 1H: -H 10); 7.0 to 7.25 (m, 5H: -C₆H₅, 3'); 7.4 [t, 2H, J = 7.5: -OCOC₆H₅, (-H 3 and -H 5)]; 7.52 [t, 1H, J = 7.5: -OCOC₆H₅, (-H 4)];
 5 7.8 [d, 2H, J = 7.5: -OCOC₆H₅, (-H 2 and -H 6)].

The new products of general formula (Ia) possess especially advantageous biological activities.

The new products of general formula (Ia) manifest significant inhibitory activity towards
 10 abnormal cell proliferation, and possess therapeutic properties enabling patients having pathological conditions associated with abnormal cell proliferation to be treated. The pathological conditions include the abnormal cell proliferation of malignant or non-
 15 malignant cells of various tissues and/or organs comprising, without implied limitation, muscle, bone or connective tissue, and the skin, brain, lungs, sex organs, lymphatic or renal system, mammary or blood cells, liver, digestive system, pancreas and thyroid or
 20 adrenal glands. These pathological conditions can also include psoriasis, solid tumours, cancer of the ovary, breast, brain, prostate, colon, stomach, kidney or testicles, Kaposi's sarcoma, cholangiocarcinoma, choriocarcinoma, neuroblastoma, Wilms' tumour,
 25 Hodgkin's disease, melanoma, multiple myeloma, chronic lymphocytic leukaemia and acute or chronic granulocytic lymphoma. The new products according to the invention are especially useful for the treatment of cancer of

the ovary. The products according to the invention may be used for preventing or delaying the appearance or reappearance of pathological conditions or for treating these pathological conditions.

5 The products according to the invention may be administered to a patient according to various forms suited to the chosen administration route, which is preferably the parenteral route. Parenteral administration comprises intravenous, intraperitoneal,
10 intramuscular or subcutaneous administration. Intraperitoneal or intravenous administration is more especially preferred.

 The present invention also comprises pharmaceutical compositions containing at least one
15 product of general formula (Ia), in a sufficient amount suited to use in human or veterinary therapy. The compositions may be prepared according to the customary methods, using one or more pharmaceutically acceptable adjuvants, vehicles or excipients. Suitable vehicles
20 include diluents, sterile aqueous media and various non-toxic solvents. Preferably, the compositions take the form of aqueous solutions or suspensions and of injectable solutions which can contain emulsifiers, colourings, preservatives or stabilisers.

25 The choice of adjuvants or excipients can be determined by the solubility and the chemical properties of the product, the particular mode of administration and good pharmaceutical practice.

For parenteral administration, sterile, aqueous or non-aqueous solutions or suspensions are used. For the preparation of non-aqueous solutions or suspensions, natural vegetable oils such as olive oil, sesame oil or liquid paraffin, or injectable organic esters such as ethyl oleate, may be used. The sterile aqueous solutions can consist of a solution of a pharmaceutically acceptable salt dissolved in water. Aqueous solutions are suitable for intravenous administration provided the pH is suitably adjusted and the solution is made isotonic, e.g. with a sufficient amount of sodium chloride or glucose. Sterilisation may be carried out by heating or by any other means which does not adversely affect the composition.

It is, of course, understood that all the products participating in the compositions according to the invention must be pure and non-toxic in the amounts used.

The compositions can contain at least 0.01 % of therapeutically active product. The amount of active product in a composition is such that a suitable dosage can be prescribed. Preferably, the compositions are prepared in such a way that a single dose contains from 0.01 to 1000 mg approximately of active product for parenteral administration.

The therapeutic treatment may be performed concurrently with other therapeutic treatments, including antineoplastic drugs, monoclonal antibodies,

immunotherapy or radiotherapy or agents that modify biological responses. Agents that modify responses include, without implied limitation, lymphokines and cytokines such as interleukins, interferons (α -, β - or δ -) and TNF. Other chemotherapeutic agents which are useful in the treatment of disorders due to abnormal cell proliferation include, without implied limitation, alkylating agents such as nitrogen mustards, e.g. mechlorethamine, cyclophosphamide, melphalan and chlorambucil, alkyl sulphonates such as busulphan, nitrosoureas such as carmustine, lomusine, semustine and streptozocin, triazines such as dacarbazine, anti-metabolites such as folic acid analogues, e.g. methotrexate, pyrimidine analogues such as fluorouracil and cytarabine, purine analogues such as mercaptopurine and thioguanine, natural products such as vinca alkaloids, e.g. vinblastine, vincristine and vindesine, epipodophyllotoxins such as etoposide and teniposide, antibiotics such as dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, bleomycin, plicamycin and mitomycin, enzymes such as L-asparaginase, various agents such as coordination complexes of platinum, e.g. cisplatin, substituted ureas such as hydroxyurea, methylhydrazine derivatives such as procarbazine, adrenal cortex suppressants such as mitotane and aminoglutethimide, hormones and antagonists such as adrenocorticosteroids, e.g. prednisone, progestins, such as hydroxyprogesterone caproate, methoxyprogesterone

acetate and megestrol acetate, oestrogens such as diethylstilboestrol and ethinyloestradiol, oestrogen antagonists such as tamoxifen, and androgens such as testosterone propionate and fluoxymesterone.

5 The doses used to carry out the methods according to the invention are those which permit a prophylactic treatment or a maximal therapeutic response. The doses vary according to the form of administration, the particular product selected and the
10 distinctive characteristics of the subjects to be treated. In general, the doses are those which are therapeutically effective for the treatment of disorders due to abnormal cell proliferation. The products according to the invention may be administered
15 as often as necessary to obtain the desired therapeutic effect. Some patients may respond rapidly at relatively high or low doses and may then require low or zero maintenance doses. In general, low doses will be used at the beginning of the treatment and, if necessary,
20 increasingly stronger doses will be administered until an optimal effect is obtained. For other patients, it may be necessary to administer maintenance doses 1 to 8 times a day, and preferably 1 to 4 times, depending on the physiological requirements of the patient in
25 question. For some patients, it is also possible for it to be necessary to use only one to two daily administrations.

In humans, the doses are generally between

0.01 and 200 mg/kg. Intraperitoneally, the doses will generally be between 0.1 and 100 mg/kg, preferably between 0.5 and 50 mg/kg and still more specifically between 1 and 10 mg/kg. Intravenously, the doses are
5 generally between 0.1 and 50 mg/kg, preferably between 0.1 and 5 mg/kg and still more specifically between 1 and 2 mg/kg. It is understood that, in order to choose the most suitable dosage, the administration route, the patient's weight, general state of health and age and
10 all factors which may influence the efficacy of the treatment should be taken into account.

The example which follows illustrates the composition according to the invention.

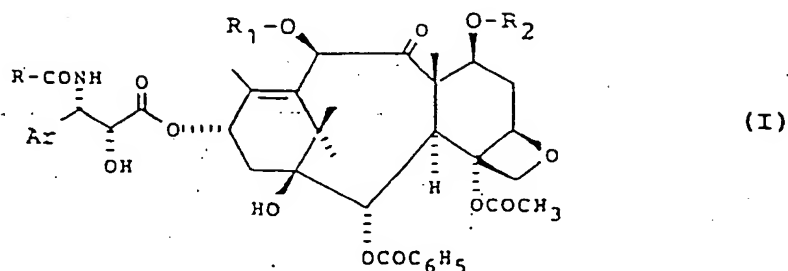
EXAMPLE

15 The product obtained in Example 1 (40 mg) is dissolved in Emulphor EL 620 (1 cm³) and ethanol (1 cm³), and the solution is then diluted by adding physiological saline (18 cm³).

The composition is administered by
20 introduction into a perfusion of a physiological solution for 1 hour.

CLAIMS

1. New derivatives which are taxol analogues of general formula:



5 in which:

Ar represents an aryl radical,

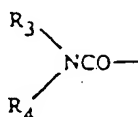
R represents

- a radical of general formula:



10 in which R₁ represents a linear or branched alkyl radical containing 1 to 8 carbon atoms, an alkenyl radical containing 2 to 8 carbon atoms, an alkynyl radical containing 3 to 8 carbon atoms, a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkenyl radical containing 4 to 6 carbon atoms or a bicyclo-alkyl radical containing 7 to 10 carbon atoms, these radicals being optionally substituted with one or more substituents chosen from halogen atoms and hydroxyl radicals, alkyloxy radicals containing 1 to 4 carbon
20 atoms, dialkylamino radicals in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, piperidino or

- morpholino radicals, 1-piperazinyl radicals (optionally substituted at the 4-position with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or with a phenylalkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms), cycloalkyl radicals containing 3 to 6 carbon atoms, cycloalkenyl radicals containing 4 to 6 carbon atoms, phenyl, cyano or carboxyl radicals or alkyloxycarbonyl radicals in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms,
- 10 - or a phenyl radical optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms or alkyloxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms,
- or a saturated or unsaturated 4- or 6-membered
- 15 nitrogenous heterocyclic radical optionally substituted with one or more alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms,
- on the understanding that the cycloalkyl, cycloalkenyl or bicycloalkyl radicals can be optionally substituted
- 20 with one or more alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms,
- R_1 and R_2 , which may be identical or different, represent a hydrogen atom or a radical of general formula:

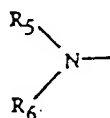


(III)

in which R_3 and R_4 , which may be identical or different, represent a hydrogen atom or an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms in a linear or branched chain, optionally substituted:

- 5 a) with a hydroxyl or carboxyl radical or an alkyloxy-carbonyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms and is optionally substituted with a phenyl radical,
- b) with a radical of general formula:

10

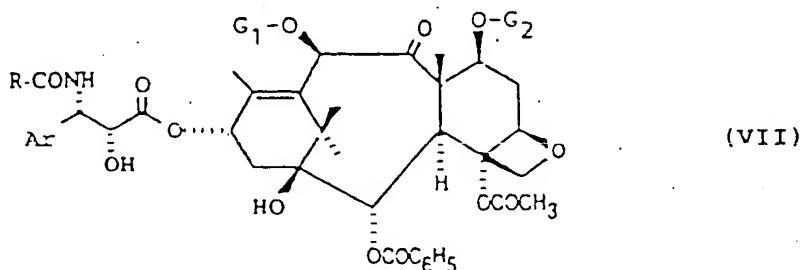
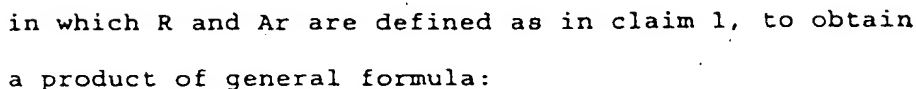
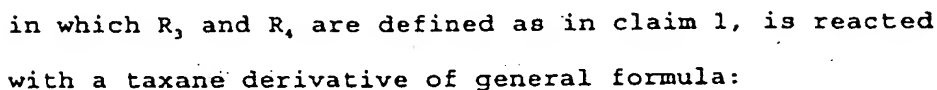


(IV)

- in which R_5 and R_6 , which may be identical or different, represent a hydrogen atom or an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms in a linear or branched chain, or alternatively R_5 and R_6 , together with the
- 15 nitrogen atom to which they are linked, form a saturated or unsaturated 5- or 6-membered heterocycle optionally containing a second hetero atom chosen from nitrogen atoms (optionally substituted with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or a benzyl
- 20 radical), oxygen atoms or sulphur atoms, or alternatively R_5 and R_6 , together with the nitrogen atom to which they are linked, form a saturated or unsaturated 5- or 6-membered heterocycle optionally containing a second hetero atom chosen from nitrogen
- 25 atoms (optionally substituted with an alkyl radical

on the understanding that at least one of the symbols R_1 ,
or R_2 represents a radical of general formula (II), as
5 well as, where they exist, its addition salts with
acids.

10



in which R and Ar are defined as above and G₁ and G₂ each represent a radical of general formula (II) or a protective group (CCl₃CH₂OCO-), on the understanding that at least one of the radicals G₁ and G₂ represents a radical of general formula (II), followed, if necessary, by replacement of the protective group(s) (CCl₃CH₂OCO-) by a hydrogen atom, the products of general formula (I) are separated from the mixture thereof and the product obtained is isolated, optionally in the form of a salt.

3. Process according to claim 2, characterised in that the amine of general formula (I) is reacted with the taxane derivative of general formula (III), working in an inert organic solvent such as a halogenated aliphatic hydrocarbon, e.g. methylene chloride, at a temperature between 0°C and the boiling point of the reaction mixture.

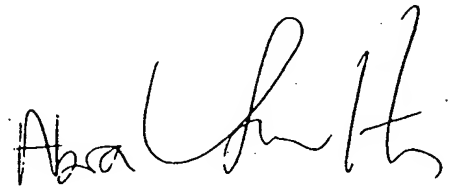
4. Process according to claim 3, characterised in that replacement of the protective 2,2,2-tri-chloroethoxycarbonyl group by a hydrogen atom is performed by means of zinc in acetic acid, optionally in the presence of methanol, at a temperature of between 30 and 80°C.

5. Pharmaceutical composition, characterised in that it contains a sufficient amount of a product according to claim 1, in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert or pharmacologically active diluents or adjuvants.

IN THE MATTER OF an Australian
Application corresponding to
PCT Application PCT/EP92/00687

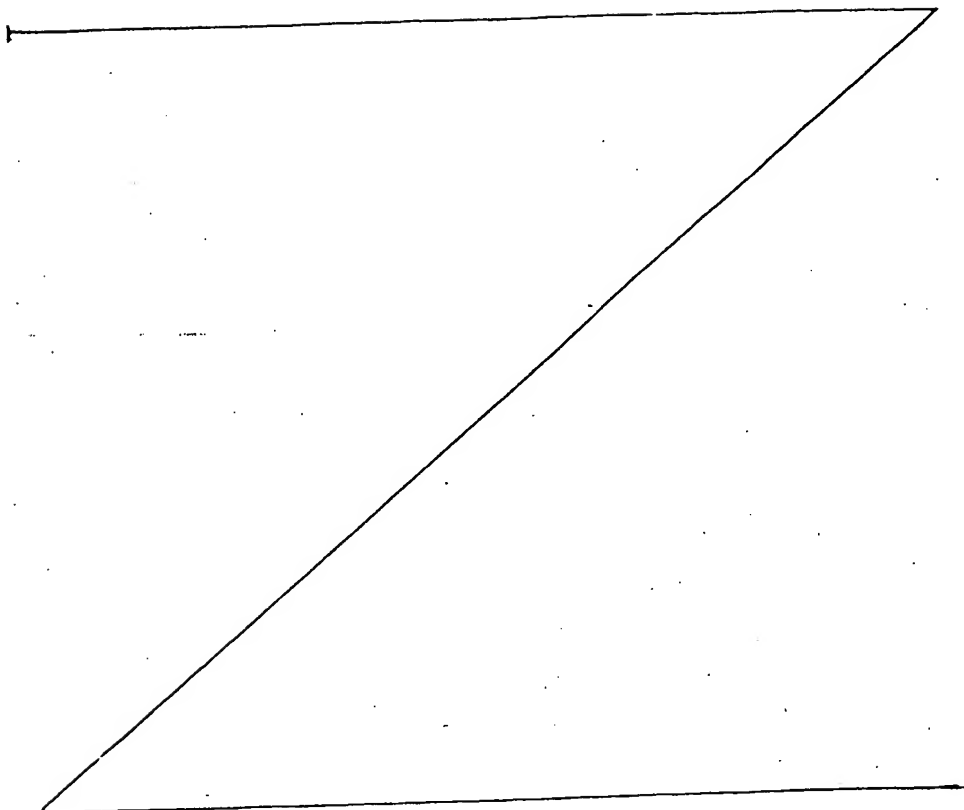
I, Abraham SMITH, Dip.Ing., Dip.Doc.,
c/o Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire,
England, do solemnly and sincerely declare that I am conversant
with the English and French languages and am a competent
translator thereof, and that to the best of my knowledge and
belief the following is a true and correct translation of the
replacement sheets of the PCT Application filed under No.
PCT/FR92/00687.

Date: 20 December 1993

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'Abraham Smith', written in dark ink.

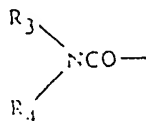
A. SMITH

For and on behalf of RWS Translations Ltd.



on the understanding that the cycloalkyl, cycloalkenyl or bicycloalkyl radicals can be optionally substituted with one or more alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms,

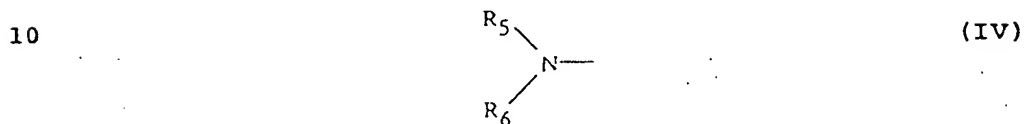
- 5 R_1 and R_2 , which may be identical or different, represent a hydrogen atom or a radical of general formula:



(III)

in which R_1 and R_2 , which may be identical or different, represent a hydrogen atom or an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms in a linear or branched chain, optionally substituted:

- 5 a) with a hydroxyl or carboxyl radical or an alkyloxy-carbonyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms and is optionally substituted with a phenyl radical,
 b) with a radical of general formula:



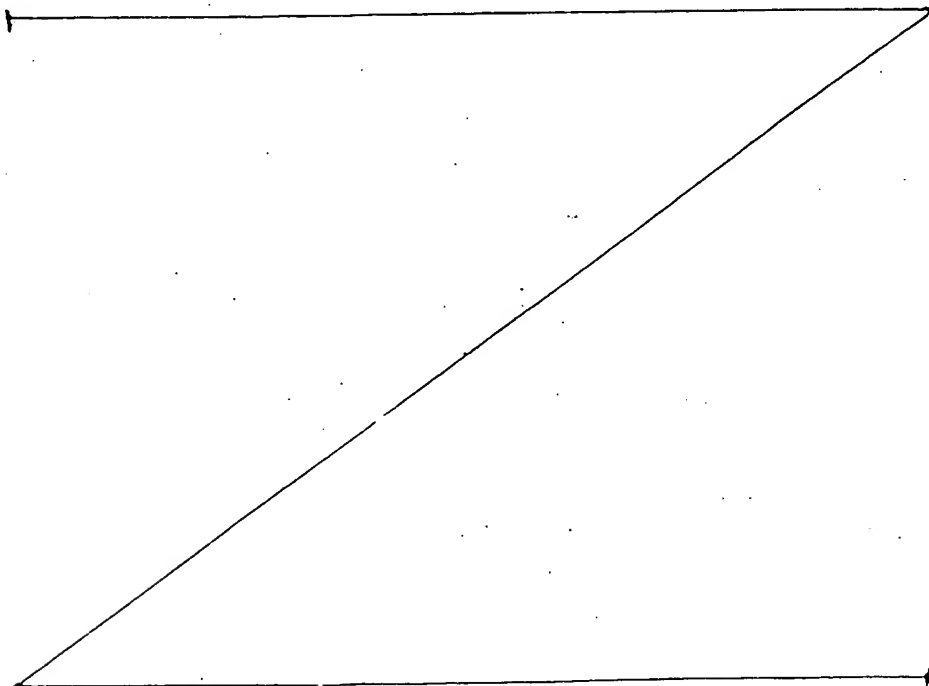
in which R_5 and R_6 , which may be identical or different, represent a hydrogen atom or an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms in a linear or branched chain, or alternatively R_5 and R_6 , together with the
 15 nitrogen atom to which they are linked, form a saturated or unsaturated 5- or 6-membered heterocycle optionally containing a second hetero atom chosen from nitrogen atoms (optionally substituted with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or a benzyl
 20 radical), oxygen atoms or sulphur atoms, or alternatively R_5 and R_6 , together with the nitrogen atom to which they are linked, form a saturated or unsaturated 5- or 6-membered heterocycle optionally containing a second hetero atom chosen from nitrogen

atoms (optionally substituted with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or a benzyl radical), oxygen atoms or sulphur atoms, on the understanding that at least one of the symbols R_1 or R_2 represents a radical of general formula (II), as well as, where they exist, its addition salts with acids.

2. Process for preparing new derivatives according to claim 1, characterised in that an amine of general formula:



in which R_3 and R_4 are defined as in claim 1, is reacted



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.